FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

JEAN FOURNIER

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 1er Mars 1897, à Matour (Saône-et-Loire)

Le Traitement mixte de la Syphilis

par l'Association conjuguée de l'Arsenic et du Bismuth

Travail du service et du dispensaire du Docteur RAVAUT

médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Président de Thèse : M. le Professeur JEANSELME.

PARIS

MARCEL VIGNÉ, EDITEUR

11 et 13, rue de l'Ecole-de-Médecine

1926

Le Doyen..... ... **M. ROGER**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Histologie	BRANCA.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pharmacologie et matière médicale	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Histologie	CHAMPY.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRÉ.
Anatomie pathologique	I. de JONG.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ÉCALLE.
Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie médicale	FOIX.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENNOIS.
Obstétrique	LE LORIER.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Pathologie médicale	LEMIERRE.
Obstétrique	LÉVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITTE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MOCQUOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie médicale	RIBIERRE.
Physiologie	RICHET Fils.
Pathologie médicale	TANON.
Obstétrique	VAUDESCAL
Histologie	VERNE.
Pathologie médicale	VILLARET.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

Pour le service des examens

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique	GUENIOT.
Histologie	RETTERER.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL LAVASTINE
Clinique médicale infantile	LEREBOULLET.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique médicale	LŒPER.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique médicale	RATHERY.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de mon GRAND-PÈRE

le Docteur Prosper FOURNIER

A mon PÈRE

le Docteur P.-A. FOURNIER

A mon FRÈRE

le Docteur Joseph FOURNIER

A tous les MIENS

A mes AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

Professeur de la Clinique des maladies cutanées
et syphilitiques
Membre de l'Académie de Médecine

Respectueux hommage.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAVAUT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous a donné l'idée de ce travail et nous a permis de le mener à bout dans son service, faible témoignage de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RICHON

Assistant de consultation à l'Hôpital Saint-Louis

Après avoir été pour nous un chef de conférence dévoué, il nous a prodigué très amicalement ses conseils éclairés au cours de ce travail.

Qu'il veuille bien accepter ce témoignage de notre profond attachement et de notre reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. LE PROFESSEUR SERGENT
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PROUST
M. LE DOCTEUR FÉLIX RAMOND
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LENORMAND
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RATHERY

Externat

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIEFFEL
M. LE DOCTEUR COURCOUX
M. LE DOCTEUR DEVRAIGNES
M. LE DOCTEUR JULES RENAULT
M. LE DOCTEUR MICHEL
M. LE DOCTEUR RAVAUT

A MES CHEFS DE CONFÉRENCE

M. LE DOCTEUR PAUL COCHEZ
M. LE DOCTEUR PELTIER
M. LE DOCTEUR RICHON

I

INTRODUCTION

Nous voulons exposer dans ce travail les avantages du traitement d'attaque de la syphilis par les injections parallèles de 914 intra-veineux et de bismuth en préparations insolubles : bref, *du traitement mixte arseno-bismuthique simultané*.

Or, des médecins français et étrangers semblent, récemment et tout à coup, avoir découvert la supériorité de cette méthode et en préconisent l'emploi.

Cependant, depuis le mois de décembre 1910 (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1910, page 693, et *La Tribune médicale*, octobre 1911), notre maître, le Docteur Ravaut, a toujours attaqué la syphilis par les arsénobenzènes associés simultanément au mercure d'abord, au bismuth ensuite.

Nous montrerons donc, que le traitement mixte arseno-bismuthique n'est qu'un perfectionnement du traitement mixte arseno-mercuriel : il y a continuité dans la méthode.

Cette ancienneté d'expérience donne à l'opinion des premiers partisans de ce traitement une autorité considérable lorsqu'ils en conseillent l'emploi.

Dès 1910, en effet, à côté de brillants succès, les arsenobenzènes connurent, comme le mercure, des échecs.

Ainsi fut mise en lumière l'insuffisance des méthodes

n'utilisant qu'un médicament à la fois. Chacun chercha à y remédier.

La plupart des syphiligraphes restèrent partisans exclusifs, soit des arsenobenzènes, soit plus rarement du mercure et s'efforcèrent, non sans succès d'ailleurs, de perfectionner leur technique. Parfois, l'échec persistant de leur médicament préféré les amenait à le remplacer par l'autre.

Cependant, quelques auteurs voulurent prévenir ces échecs et administrèrent, sans attendre, le 606 et le mercure, soit en cures successives, soit simultanément comme l'a fait M. Ravaut.

En effet, dès qu'il eut constaté l'échec de la « therapia-sterilisans magna », cet auteur redouta l'accoutumance possible du tréponème à l'arsenic et les conséquences d'un traitement tout nouveau, dans une maladie aussi longue et aussi sujette aux récidives éloignées que la syphilis et, par prudence, il adjoignit au 606 dès le début du traitement, le mercure que seul, grâce à son ancienneté, on pouvait manier avec confiance et sûreté.

Ainsi fut instituée la méthode du traitement mixte simultané.

Traités de cette façon, les malades profitaient des qualités indéniables de l'arsenic dans l'attaque de la syphilis et ils n'étaient pas privés de la médication mercurielle, seule suffisamment éprouvée pour donner au traitement une certaine sécurité.

En outre, leur organisme restait sous l'influence d'un spirillicide dans l'intervalle des injections de 606.

Les faits ultérieurs vinrent d'ailleurs confirmer l'excellence de ce traitement et apportèrent des arguments en sa faveur.

Le perfectionnement des méthodes exclusives diminua, certes, le nombre des arseno-résistances, mais ne put jamais les supprimer.

La fréquence des localisations nerveuses après traitement d'attaque par l'arsenic frappa bientôt bon nombre de médecins et, actuellement encore, si les accidents nerveux sont plus rares, le nombre des réactions méningées constatées par la ponction lombaire est considérable.

Bien plus, on s'aperçut que si le mercure complétait efficacement l'action arsenicale, l'arsenic, de son côté, par une action curative sur certains accidents dûs au mercure atténuait l'action toxique de celui-ci.

Aussi le traitement mixte arseno-mercuriel fut-il bien toléré et ses résultats furent concluants.

Mais, il y a quatre ans, les préparations bismuthiques sont venues enrichir l'arsenal thérapeutique antisyphilitique.

La parenté du bismuth avec le mercure apparut bientôt : il possède, en effet, toutes les qualités de ce dernier.

En outre, son action spirillicide est beaucoup plus puissante ; sa toxicité, bien moindre ; son coefficient thérapeutique est donc bien supérieur à celui du mercure.

De plus, l'action complémentaire réciproque de l'arsenic et du bismuth est encore plus nette que celle qui se manifestait dans l'association arseno-mercurielle.

Enfin, la syphilis nerveuse, à la fois si redoutable et si difficile à atteindre, est remarquablement influencée par le bismuth.

Devant ces faits, M. Ravaut n'hésita pas à remplacer le traitement arseno-mercuriel par le traitement arseno-bismuthique.

Les premiers résultats ne démentent pas l'espoir que

cette association nouvelle sera encore bien supérieure à la précédente.

Ainsi compris, s'appuyant sur une expérience de quinze années, le traitement mixte simultané repose sur une base solide.

Cette méthode s'est montrée, en effet, la plus puissante et la plus sûre dans l'attaque de la syphilis ; elle est en outre, très bien tolérée par l'organisme et facile à appliquer pour le médecin et le malade.

C'est donc le seul traitement intensif qui sera vraiment efficace entre les mains du praticien et qui doit par conséquent s'imposer à lui.

Il reste bien entendu, cependant, que chaque médication spécifique conserve ses indications spéciales pour traiter telle syphilis viscérale constituée (foie, rein, aorte, etc..) mais lorsque, justement, un traitement d'attaque intensif serait mal supporté.

II

LES MÉDICAMENTS ANTISYPHILITIQUES DANS LE TRAITEMENT D'ATTAQUE

SUPÉRIORITÉ DE L'ARSENIC

Avant d'aborder les arguments qui militent en faveur de la méthode mixte simultanée, il nous faut bien envisager auparavant la valeur relative de chaque médication spécifique employée seule dans le traitement d'attaque de la syphilis.

Mais qu'entend-on par *traitement d'attaque :* quelles sont ses indications, ses qualités ?

« C'est, écrit M. Ravaut (Syphilis, Paludisme, amibiase, Masson, 1921), le traitement, non seulement de la syphilis commençante (chancre ou accidents secondaires), mais celui que l'on doit encore utiliser chaque fois que les signes cliniques, les signes humoraux et l'étude du malade mettent en évidence ou font soupçonner l'existence de foyers parasitaires ».

Telles sont les indications d'un traitement d'attaque intensif, toutes réserves étant faites pour le trop grand âge du malade ou les localisations viscérales signalées dans l'introduction.

Ce traitement doit obtenir sur les accidents cliniques, surtout s'ils sont contagieux, et sur les phénomènes sérologiques des résultats aussi rapides que possible.

Ces résultats doivent être stables et même définitifs si

la syphilis a été traitée à temps : c'est-à-dire qu'il doit « non seulement réduire le parasite au silence, dit M. Ravaut (loc. cit.), mais encore le détruire dans ses foyers profonds » et mettre ainsi le sujet à l'abri des rechutes.

Si ce résultat est atteint, on peut espérer avoir obtenu la stérilisation de l'organisme, but suprême du traitement d'attaque.

Ces données étant établies, voyons dans quelle mesure y répond chacun des trois tréponèmicides.

LE MERCURE

Utilisé depuis plusieurs siècles dans la thérapeutique antisyphilitique, sa valeur spécifique n'est mise en doute par personne ; mais il est bien établi depuis l'emploi des arsenobenzènes que, *employé seul,* il est inférieur aux médications plus récentes.

Son utilisation isolée dans le traitement d'attaque n'a plus aucun partisan ; la chose est jugée depuis longtemps et nous n'avons pas à y revenir.

Mais, le mercure conserve, bien entendu, des indications spéciales : (cyanure dans les syphilis du rein et du foie ou au début d'un traitement intensif lorsque l'on craint des réactions trop vives, etc...).

L'ARSENIC

Parmi les composés arsenicaux, nous n'aurons en vue ici que les arsenobenzènes et plus spécialement le 914 qui, presque aussi actif que le 606, est moins toxique et d'un maniement beaucoup plus facile.

Dès leurs débuts dans le traitement de la syphilis, ces

composés se montrèrent bien supérieurs au mercure dans l'attaque de cette infection.

Ils possèdent, en effet, une *rapidité d'action sur les accidents primaires et secondaires*, inconnue avant leur emploi.

Les tréponèmes disparaissent du *chancre* en quelques heures; la forme érosive se cicatrise après la première injection.

A la *période secondaire*, si, parmi les lésions cutanées les papules et les éléments papulo-squameux ne disparaissent que lentement, la roséole, par contre, s'efface en 5 à 6 jours. Les formes particulièrement rebelles au mercure, c'est-à-dire les syphilis péripilaires, ulcéreuses, secondaires malignes guérissent vite sous l'influence du traitement arsenical.

Sur les lésions des muqueuses si contagieuses, l'action thérapeutique est, de même, d'une merveilleuse rapidité : la cicatrisation des plaques muqueuses survient en vingt-quatre à trente-six heures; les ulcérations sont comblées en une semaine et les syphilides végétantes s'aplanissent en huit à dix jours.

Enfin, la *syphilis maligne précoce* ne résiste généralement pas aux arsenobenzènes.

La réaction de Wassermann est rapidement influencée par eux : employés à temps, ils peuvent l'empêcher d'être positive sans, toutefois, toujours éviter le crochet positif de Tzanck (dont la valeur pronostique est d'ailleurs contestée).

A la période humorale, on obtient la négativation de la réaction en quarante à quatre-vingts jours avec le 914.

Ajoutons, pour terminer, que c'est depuis l'emploi des arsenobenzènes que l'on a pu, dans certains cas favorables, obtenir la stérilisation de la syphilis.

LE BISMUTH

Employée depuis quatre ans dans le traitement de la syphilis, cette médication a donné des *résultats supérieurs à ceux du mercure et proches de ceux des arsenobenzènes.*

En effet, le bismuth agit puissamment sur les accidents primaires et secondaires. Mais cette action est nettement moins rapide que celle des arsenicaux ; d'autant plus que les composés insolubles, plus actifs et mieux tolérés que les préparations solubles, sont seuls couramment utilisés. C'est d'ailleurs, d'eux seulement que nous nous occuperons ici.

Par contre, et c'est là un criterium, le bismuth est très actif dans la syphilis maligne précoce.

De plus, nous signalerons son influence spécifique reconnue par nombre d'auteurs sur les lésions nerveuses.

L'action du bismuth sur la réaction Wassermann, quoique très nette, est également plus lente que celle de l'arsenic ; mais *les résultats sont certainement plus stables et plus réguliers.*

Les bons effets de la médication bismuthique sont considérés par certains auteurs (M. Clément Simon), comme suffisants pour lui faire supplanter la médication arsenicale dans le traitement d'attaque.

Mais, nous l'avons dit, la qualité essentielle d'un traitement d'attaque est de frapper vite, surtout à la période préséro logique : il faut arrêter le plus tôt possible la diffusion du tréponème dans l'organisme, dans l'intérêt du malade et blanchir celui-ci le plus vite possible, afin qu'il ne soit plus contagieux.

Or, sur ce terrain les arsenobenzènes ont conservé une supériorité incontestable.

En effet, avec ces derniers corps seulement, la dose stérilisante expérimentale, dose idéale du traitement de la syphilis chez l'homme, est supportée par l'organisme humain ; seul, l'arsenic peut être employé à doses massives.

D'ailleurs, M. Milian, comparant entre elles les trois grandes médications spécifiques et attribuant à chacune d'elles un coefficient, donne 10 à l'arsenic, 7 au bismuth et 4 au mercure.

Il faut donc garder, ainsi que M. Ravaut l'a toujours fait, les arsenobenzènes comme médication essentielle du traitement d'attaque.

Mais nous pensons, pour les raisons que nous allons exposer, que l'arsenic intra-veineux ne doit pas être employé seul, mais qu'il faut lui adjoindre une autre médication, dont l'association parallèle permettra au traitement d'obtenir pratiquement et sans danger des résultats plus sables.

III

ORIGINE DU TRAITEMENT MIXTE SIMULTANÉ

A la période de tâtonnement de la thérapeutique arsenicale, M. Ravaut (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1910, page 693, et *la Tribune Médicale*, octobre 1911), fut parmi les premiers à insister sur la fréquence des cas de syphilis résistant à cette médication.

En effet, les petites doses se montraient souvent insuffisantes et provoquaient une accoutumance ; l'application de grosses doses, par contre, était souvent suivie d'accidents qui faisaient redouter leur emploi.

Il n'y avait pas encore de technique arsenicale ; l'utilisation de l'arsenic était trop récente pour que l'on ait pu déterminer les conditions de la moindre nocivité de ce médicament pour l'organisme et celles qui empêcheraient l'accoutumance du tréponème à son action.

De plus, on ignorait totalement quelle serait l'influence de la nouvelle médication sur l'évolution de la syphilis, si fertile en retours offensifs tardifs.

Cette notion pourtant essentielle ne pouvait s'acquérir qu'à la suite d'une très longue expérience en rapport avec la durée de la maladie qui peut se prolonger pendant une ou plusieurs générations.

Par contre, les limites de la toxicité et de l'efficacité dans

tous les cas de syphilis, des différents composés mercuriels étaient bien connues, et le traitement par cette médication apportait une *sécurité* dont il n'était pas prudent de priver le malade.

Pour ces raisons, dès 1910 (loc. cit.), M. Ravaut, entre les piqûres de 606 à dose non toxique, injecta chaque jour du cyanure de mercure et il vit les accidents céder beaucoup plus régulièrement à ce traitement qu'à l'arsenic seul, tandis que cette association était bien tolérée.

On employa également l'huile grise en injections hebdomadaires.

Quel que soit l'agent mercuriel utilisé, le traitement mixte simultané arseno-mercuriel était institué.

Dans sa communication de Décembre 1910, époque à laquelle on ne faisait qu'une ou deux injections de 606 par cure, M. Ravaut avait déjà indiqué sa méthode en ces termes : « Après avoir fait bénéficier le malade de l'action rapide et violente que détermine sur presque toutes les manifestations syphilitiques, les fortes doses d'arsénobenzol (une injection intra-veineuse de 0,60 et une injection intra-musculaire de 0,60 à 0,70 à quatre jours d'intervalle), nous préférons, dans la crainte de n'obtenir qu'un effet médiocre des injections suivantes, de provoquer l'arséno-résistance, de produire des accidents d'intoxication, recourir, pour le traitement ultérieur, aux sels mercuriels, nous réservant de rechercher, s'il est nécessaire, dans quelques mois, le degré de sensibilité de ces malades aux composés arsenicaux. »

En octobre 1911 (article de la *Tribune Médicale*), le même auteur décrivait avec précision sa technique et constatait les bons résultats obtenus par cette méthode. « *Depuis cette époque* (*Décembre* 1910), écrivait-il, j'ai pris l'habitude d'asso-

cier toujours au traitement arsenical le traitement mercuriel... et depuis lors, j'ai pu vérifier chez de nombreux malades les effets vraiment remarquables de cette combinaison. *Primitivement, je pratiquais 2 injections intra-veineuses de 606, puis 12 injections intra-veineuses de cyanure et je finissais cette cure par 2 autres injections de 606.*

Après avoir constaté des accidents nerveux graves à la suite de la seconde injection de 606, je crois qu'il est plus prudent d'espacer chaque injection, d'en diminuer la dose et de séparer chacune d'elles par une série de piqûres mercurielles. *Après une première injection de 0,20 à 0,30 de 606, je pratique 4 injections de sel mercuriel soluble, le plus actif étant le cyanure en injection intra-veineuse; je recommence 3 autres fois cette série, de sorte qu'en quelques semaines le malade a reçu 4 injections de 606 et 16 injections mercurielles...* J'ai pu constater que les chancres cicatrisaient beaucoup plus rapidement et s'effaçaient presque complètement en peu de temps; de même les ganglions qui résistent parfois très longtemps à des injections répétées de 606 diminuent beaucoup plus rapidement de volume dès que l'on associe les deux médicaments et la réaction de Wassermann devient bien plus rapidement négative.

En un mot, on peut dire dès maintenant qu'il est possible d'obtenir, par le traitement mixte arsenic-mercure, des résultats que l'on n'aurait jamais eus avec l'un ou l'autre de ces médicaments pris séparément.

A doses relativement minimes, et par conséquent peu toxiques, le 606 associé au mercure agit beaucoup plus efficacement qu'il ne le ferait à lui seul, même à doses beaucoup plus fortes ou plus souvent répétées.

La possibilité de diminuer ainsi son effet toxique sans nuire au résultat thérapeutique, bien au contraire, montre nettement comment doit être compris le nouveau traitement mixte de la syphilis ».

M. Ravaut employait donc couramment, et recommandait sans en limiter les indications à quelques cas, le traitement mixte simultané et la technique de cette méthode, établie et publiée alors par lui avec clarté et précision, ne devait se modifier dans la suite que légèrement et uniquement pour bénéficier de l'amélioration des arsénobenzènes et du perfectionnement des méthodes arsenicales.

IV

NÉCESSITÉ DU TRAITEMENT D'ATTAQUE MIXTE SIMULTANÉ

INSUFFISANCE DE L'ARSENIC SEUL

A — Les arséno-résistances

Depuis la création du traitement mixte simultané, l'expérience de chaque jour apporta à ses partisans de nouveaux arguments et leur prouva qu'ils étaient dans la bonne voie.

Gaucher et Lévy-Franckel écrivaient en 1913 : « Le 606 ne blanchit pas la syphilis. » (*Ann. des Mal. vén.*, 1913, page 8). La même année, Lévy-Bing intitulait ainsi un article : « Le 606 ne stérilise pas la syphilis. » (*Ann. des Mal. vén.* 1914, page 401). Ces auteurs appuyaient leurs conclusions sur un grand nombre de faits; mais dans aucun des cas cités, les doses injectées ne dépassaient 3 gr. de 606; elles étaient même le plus souvent très inférieures à ce chiffre; de plus, ces doses étaient réparties en quelques piqûres plus ou moins espacées et la cure était presque toujours unique.

Depuis cette époque, chaque année, de très nombreuses observations de résistance du tréponème à l'arsenic ont été publiées. Dans les plus récentes, les traitements arsenicaux sont mieux appliqués; ils sont surtout prolongés davantage.

Cependant, certains auteurs, partisans de l'arsénothérapie pure, dont M. Marcel Pinard, ont invoqué la mauvaise tech-

nique dans l'emploi du médicament pour expliquer ses échecs ; et M. Pinard a formulé les lois suivantes dont l'application stricte devrait assurer le succès de l'arsenic dans tous les cas :

1° Loi de progression des doses ;

2° Loi des grosses doses qui, seules, arrivent à détruire le tréponème :

soit 0 gr. 01 par kilogramme de poids corporel pour le 606 et 0 gr. 015 pour le 914.

3° Loi des courtes périodes de repos :

Ne pas mettre plus de 3 semaines entre les séries (d'après la thèse de Colette, Paris 1923).

D'autres auteurs, comme MM. Queyrat et Lacapère, ajoutent que les syphilis résistant au 914 cèdent au 606 : ce dernier, appliqué selon les méthodes actuelles, ne connaîtrait pas d'insuccès.

Pour les partisans du traitement arsenical pur, une syphilis ne pourrait être considérée comme arséno-résistante qu'après un traitement complet, rigoureusement appliqué selon les lois de M. Pinard et après emploi du composé arsenical le plus puissant, c'est-à-dire du 606.

Or, bien peu d'observations d'arsenorésistances, même parmi les dernières, répondent à ces données.

En effet, certaines conditions sont difficiles à remplir et cependant, le traitement d'attaque doit être peu gênant pour le malade et facile à manier pour le médecin ; celui-ci le mettra d'autant plus volontiers en œuvre, celui-là le suivra d'autant plus scrupuleusement qu'il possèdera, à un plus haut degré, ces qualités.

Mais les très grosses doses sont souvent mal supportées (céphalée, vomissements) par les malades qui continuent à

mener leur train de vie habituel, à travailler, et doivent, par conséquent, s'alimenter normalement.

C'est également dans les traitements arsenicaux très poussés que l'on voit survenir le plus souvent des accidents graves d'intolérance à la deuxième ou à la troisième série (prurit, érythrodermie, troubles digestifs).

Précisément, ces incidents et accidents provoquent souvent, les uns à tort, les autres avec raison, soit l'abandon du traitement par le malade, soit de la timidité dans son application.

Or, comme nous le verrons plus loin, l'interruption, même momentanée, ou l'insuffisance de la thérapeutique arsenicale, ont très souvent des conséquences funestes, avec les méthodes exclusives, *et provoquent des rechutes graves.*

Quant au 606, s'il est, sans conteste, le plus actif des arsénobenzènes, il est aussi le plus difficile à manier, car la préparation de la solution, d'ailleurs très étendue et longue à injecter, et son alcalinisation doivent être faites au moment de l'emploi.

En outre, il est le plus toxique ; en effet, l'instabilité de la solution est telle que la préparation la plus correcte *in vitro* ne met pas à l'abri des accidents par fermentation de précipités dûs à une alcalinisation devenue excessive ou insuffisante dans l'organisme.

Enfin, en parcourant les dossiers des malades traités au dispensaire du Dr Ravaut à l'hôpital Saint-Louis, nous avons pu constater quelle proportion minime de malades se soumet rigoureusement au traitement qui lui est imposé.

En effet, très souvent, pour une raison quelconque, le malade espace trop les injections et oblige ainsi le médecin à interrompre la progression des doses (1re loi de Pinard), ou

bien il prolonge la période de repos entre deux séries (3e loi).

Or, dans l'établissement d'un traitement, il faut toujours en considérer l'application pratique ; et nous verrons plus loin comment l'adjonction à l'arsenic d'une autre médication, spécialement d'une préparation insoluble, intervient pour atténuer et même éviter les conséquences néfastes d'un traitement arsenical insuffisant.

Bref, bien que ces lois n'aient pas toujours été appliquées avec toute leur rigueur, il n'en est pas moins vrai que dans la pratique, malgré une application intensive et prolongée (comportant de nombreuses séries), des accidents résistent au traitement purement arsenical.

En somme, si une arsénorésistance théorique (celle qui remplirait entièrement toutes les conditions précitées) est l'exception, il semble qu'il y ait eu suffisamment d'observations d'arsénorésistances pratiques pour justifier l'emploi du traitement mixte simultané.

En effet, de nombreuses observations montrent que les lésions rebelles à l'arsenic cèdent presque toujours aux autres médications spécifiques.

« De plus, par l'exemple d'autres maladies à protozoaires, écrit M. Ravaut, nous savons qu'il y a avantage à ne pas faire sans cesse la même thérapeutique ; dans le traitement de la syphilis, il est également bon de rompre à chaque instant l'accoutumance que les parasites peuvent contracter à l'égard de tel ou tel médicament. » (Syphilis, amibiase, paludisme).

Pourquoi donc attendre d'avoir constaté que la syphilis ne cédait pas à la médication arsénicale seule et laisser l'infection progresser et s'organiser en foyers profonds, encore plus difficiles à réduire, alors qu'il est si simple de faire béné-

ficier le malade, *dès le début*, de l'association pluri-médicamentense simultanée.

B. — La moindre fréquence des lésions nerveuses après le traitement mixte simultané

Assez vite on s'aperçut que l'emploi exclusif de l'arsenic prédisposait à l'apparition ultérieure d'accidents nerveux.

En 1912 déjà, M. Ravaut (*Presse Médicale* du 2 mars 1912), ayant pratiqué de nombreuses ponctions lombaires, constatait en outre la fréquence considérable des réactions méningées et en recherchait la cause. Quelques années plus tard, révisant ses travaux antérieurs et mettant au point la question, cet auteur écrivait (Syphilis, paludisme, amibiase, 1920) :

« Les accidents nerveux étaient beaucoup plus nombreux et plus graves autrefois ; ils étaient dûs alors à la violence des réactions déterminées par l'ancien arsénobenzol, aux précipités que produisent les solutions mal neutralisées et à l'insuffisance des traitements arsenicaux.

Depuis l'apparition des *novarsenobenzènes* et de la prolongation des traitements, ces accidents sont beaucoup plus rares, mais la *fréquence des réactions méningées n'a pas diminué*. D'après des statistiques récentes (Gennerich), certains auteurs les trouveraient plus fréquentes chez des malades qui n'ont reçu que des traitement arsenicaux. Pour ma part, en examinant de nombreux liquides céphalo-rachidiens, j'ai été frappé de la fréquence des réactions albumineuses pures, sans réaction cellulaire ni réaction de fixation positive, chez des malades n'ayant reçu que des sels arsenicaux et examinés longtemps après la cessation du traitement. Ce

ne sont là que des faits d'attente, méritant des observations plus complètes et plus prolongées, mais ils montrent que le dernier mot n'est pas dit sur l'influence tardive des traitements purement arsenicaux ».

En effet, tout récemment le Dr Bernard, de Bruxelles a publié une statistique fort intéressante (*Annales des maladies vénériennes*, juin 1925).

Cet auteur a examiné le liquide céphalorachidien de « 200 sujets atteints de syphilis de tout âge, de tout stade, de tout traitement et dont le B. W. sanguin était négatif depuis six mois jusqu'à plusieurs années, exception faite pour quelques paralysies générales ».

Voici comment nous pouvons rassembler en un tableau les résultats de ces examens :

MALADES TRAITÉS PAR	LIQUIDES examinés	*Liquides Pathologiques*	
		Nombre	Proportion
Arsenic seul	89	75	84 %
Mercure seul	13	8	61,5 %
Traitement mixte As-Hg alterné	34	14	41 %
Traitement mixte As-Hg simultané	**39**	**3**	**9 %**
Traitements insignifiants	22	18	82 %
TOTAL	200	118	59 %

De cette statistique, il ressort nettement que la fréquence des lésions nerveuses, considérable après traitement arsenical pur, encore importante après traitement mixte alterné, est réduite à un chiffre minime par le traitement mixte simultané.

En raison de la gravité des lésions nerveuses, c'est un argument capital en faveur de cette dernière méthode.

Nous n'insistons pas sur l'infériorité apparente de l'arsenic sur le mercure dans cette statistique à cause du trop petit nombre de malades traités par le mercure.

V

AUTRES AVANTAGES DU TRAITEMENT D'ATTAQUE MIXTE SIMULTANÉ

A. — Continuité de l'action spécifique pendant le traitement d'attaque

Nous pensons que, pendant le traitement d'attaque, on doit laisser à l'infection syphilitique si tenace et si fertile en récidives, le moins de répit possible et même tenir le tréponème sous l'action constante d'un médicament spécifique.

Le traitement d'attaque, en effet, doit, non seulement frapper vite et fort, mais encore être continu dans son action.

Si la méthode arsenicale exclusive répond au mieux aux deux premières conditions, elle est loin de remplir la dernière et cela, croyons-nous, peut être une cause d'échec.

En effet, le 914 intra-veineux est éliminé en 48 heures pour les uns, en un à cinq jours selon la quantité injectée pour les autres. Or, en raison de retards possibles de cette élimination déjà variable selon les sujets, il serait dangereux de rapprocher les injections de doses élevées suffisamment, pour obtenir sûrement la continuité d'action nécessaire.

Ainsi donc, dans l'intervalle des assauts de l'arsenic intra-veineux, rien n'agit sur le tréponème pour empêcher

le réveil de son activité et son retour offensif.

C'est pourquoi nous jugeons nécessaire d'adjoindre à l'arsenic un autre tréponèmicide.

Que l'on emploie les préparations solubles injectées quotidiennement, ou bien les préparations insolubles en injections plus rares, le résultat cherché est obtenu.

En outre, la technique qui utilise les composés insolubles à élimination lente a la supériorité de prolonger l'action du médicament employé après la fin de la série thérapeutique et même jusqu'à la série suivante, si la période de repos est assez brève.

On obtient ainsi la jonction entre des séries, et l'action tréponèmicide du traitement d'attaque est alors parfaite.

B. — Activation du pouvoir spécifique des arsenobenzènes par les métaux.

MM. Lehnoff et Wyld (*Annales des maladies vénériennes*, 1924, page 619), injectant parallèlement à des animaux du 914 ou du sulfarsenol d'une part, du bismuth, du mercure ou des métaux sans pouvoir spécifique d'autre part, ont montré que l'association simultanée d'un métal et d'un arsenobenzène augmentait l'activité spirillicide de ce dernier.

Le résultat est supérieur à celui qu'obtiendrait la simple addition du pouvoir spécifique de chacun des produits injecté séparément.

L'ASSOCIATION SIMULTANÉE ARSÉNO-MERCURIELLE

VI

A. — Possibilité, innocuité de la méthode

« L'action des sels mercuriels s'associe parfaitement a celle des sels arsenicaux. Il n'y a entre eux *aucune incompatibilité chimique* et ils peuvent être employés *simultanément*, à tel point qu'actuellement les chimistes recherchent un composé arseno-mercuriel permettant d'administrer les deux sels en même temps; j'ai même injecté souvent, sans le moindre inconvénient, simultanément, dans la même seringue, du cyanure de mercure et du novarsénobenzol. Les auteurs allemands, de plus en plus partisans de l'association du mercure et de l'arsenic, se servent d'une spécialité contenant les deux produits intimement mélangés » (Ravaut : Syphilis, Paludisme, Amibiase).

On peut injecter entre les piqûres arsenicales, soit, chaque jour, des sels solubles de mercure (cyanure intra-veineux, biiodure ou benzoate intra-musculaire) soit, chaque semaine, des préparations insolubles (calomel ou huile grise) sans dommage pour l'organisme.

On n'augmente pas, en effet, la toxicité de l'arsenic et du mercure en les associant, comme l'objectent les partisans de l'arsenic pur.

« Cet inconvénient apparaît fatalement, s'ils sont injectés à doses trop élevées ou trop rapprochées, mais dans ce cas on a les mêmes accidents toxiques s'ils sont utilisés séparément ; chacun d'eux a ses affinités toxiques pour tel ou tel organe ; l'arsenic pour le foie, le mercure pour le rein...

Depuis dix ans, disait M. Ravaut en 1920, (loc. cit.) je les emploie toujours simultanément et je n'ai qu'à m'en louer ; les effets thérapeutiques sont bien meilleurs, plus rapides et surtout beaucoup plus durables, les accidents d'intolérance ou d'intoxication me paraissent beaucoup plus rares chez les malades soumis au traitement mixte que chez ceux qui ne reçoivent que des sels arsenicaux.., j'ai toujours pu donner les doses nécessaires..., j'ai pu les pousser jusqu'aux limites que j'aurais atteintes si j'avais employé isolément ces médicaments ».

D'ailleurs, quand M. Pinard reproche au traitement mixte arseno-mercuriel d'être dangereux, « s'il a pu observer des accidents, ce n'est pas au traitement mixte arseno-mercuriel qu'il faut les attribuer, mais à l'emploi de *l'arsenobenzol* qui est très choquant pour le sang et les différents organes ». Ces accidents ne se produisent pas, en effet, avec le 914 et, de même que M. Ravaut, la plupart des auteurs qui ont employé cette méthode ont, au contraire, signalé son innocuité ; on pourra le constater en parcourant les citations qui terminent ce chapître.

Cependant, M. Duhot (*Revue belge d'ur. de derm. et de syphiligraphie*, mars 1923), affirme que l'adjonction du mercure à l'arsenic est au moins inutile, à cause de la supériorité considérable du second sur le premier, sinon nuisible, en raison de la grande toxicité du mercure.

Mais, nous avons vu que, surtout pour les résultats tar-

difs, la première partie de cette objection n'était pas fondée; quant à la seconde partie, l'auteur l'a formulée en raison d'accidents toxiques qu'il avait observés avec des doses de mercure bien plus élevées que celles qui sont nécessaires dans le traitement mixte.

D'ailleurs, M. Duhot n'a, pour les motifs qu'il alléguait, « jamais voulu adopter le traitement mixte arseno-mercuriel », aussi son opinion doit-elle s'incliner devant celle des auteurs qui ont l'expérience de ce traitement.

B. — Avantages

1. *Action complémentaire du mercure pour l'arsenic*

D'abord, les syphilis résistant à l'arsenic ont, comme nous l'avons déjà signalé, très souvent cédé au traitement mercuriel.

De plus, le mercure appliqué comme nous venons de l'indiquer, donne bien au traitement d'attaque, cette permanence d'action qui n'existe pas avec l'arsenic seul.

Nous avons vu, en outre, avec quel succès cette association diminuait le nombre des lésions nerveuses, si fréquentes avec l'arsenic.

En effet, la toxicité des deux produits ne s'additionnant pas, le mercure peut joindre son action spécifique à celle de l'arsenic sans que l'organisme en souffre; et les qualités qu'il apporte dans l'association complètent heureusement celles de l'arsenic.

Rappelons enfin qu'il suffit, pour empêcher les réactions générales et locales produites par les premières injections de sels arsenicaux, d'injecter auparavant quelques doses de sels

mercuriels ; mais cette pratique n'appartient pas spécialement au traitement mixte, elle est utilisée également par de nombreux auteurs avant le traitement arsenical pur.

2. *Action complémentaire de l'arsenic pour le mercure*

Non seulement la toxicité arseno-mercurielle n'est pas augmentée, mais l'arsenic a une influence favorable sur certains accidents toxiques du mercure que l'on pourrait redouter.

« Par son action eutrophique, l'arsenic augmente la tolérance du mercure qui, parfois déprime ; de plus, si le mercure provoque quelquefois des accidents buccaux, intestinaux dans lesquels les spirilles semblent jouer un grand rôle, les sels arsenicaux corrigent cet effet.

De fait, ajoute M. Ravaut, je n'ai constaté qu'exceptionnellement la stomatite chez des malades soumis simultanément aux deux médicaments ».

C. — Opinion des syphiligraphes qui ont employé la méthode

De nombreux médecins adoptèrent par la suite le traitement mixte simultané et quelques auteurs le défendirent dans des publications.

Déjà quelques mois après le deuxième article, (octobre 1911), de M. Ravaut, Mlle Ettinger et le P^r^ Audry, de Toulouse publièrent les bons résultats qu'ils avaient obtenus en 1911 parallèlement aux travaux de M. Ravaut, par l'association du 606 et du mercure. Mais ces auteurs qui n'indiquaient d'ailleurs pas de méthode précise, administraient les deux médicaments surtout en cures successives et ils ne préconi-

saient l'emploi du traitement mixte qu'avec timidité et dans un nombre restreint de cas.

Mlle Ettinger, dans sa thèse (*Paris*, 1912) rappelle l'histoire du traitement arseno-mercuriel avant l'arseno-benzol.

C'est d'abord comme tonique que l'arsenic fut associé au mercure au début du XIX^e^ siècle, pour combattre l'anémie et l'asthénie des syphilitiques, qu'elle soit due à leur maladie ou au traitement mercuriel prolongé.

Puis, certains auteurs, avec Ricord, Mauriac reconnurent à la méthode arseno-mercurielle une efficacité remarquable dans les formes de syphilis rebelles au mercure ou lui cédant difficilement.

Malgré ces patronages puissants, ce n'est que vers 1900, avec les cacodylates, que cette association fut appliquée systématiquement. M. Brocq en particulier, étudia une combinaison : le cacodylate iodo-hydrargyrique.

Les nouveaux composés organiques de l'arsenic furent successivement employés avec succès, soit parallèlement au mercure, soit en combinaison avec lui, et l'on obtenait de bons résultats par l'association mercure hectine lorsqu'apparut le 606.

M. Brocq (Brocq et le Blaye, *Société de dermatologie*, novembre 1910) vit alors dans « ce nouveau produit », un nouvel auxiliaire du mercure et il pensa « qu'en présence des beaux résultats obtenus par les anciens composés arsenicaux et le cacodylate de soude associés au mercure, il y avait lieu d'espérer que des combinaisons de 606 et de mercure auraient une extrême efficacité contre les accidents de la syphilis ».

C'est donc dans le service de M. Brocq que Mlle Ettinger traita de bonne heure la syphilis par le mercure et l'ar-

sénobenzol associés, et obtint de bons résultats. Cependant, cet auteur limitait les indications du traitement mixte à un nombre de cas assez restreint : Traitement abortif, risques spéciaux de contamination par la personne malade, syphilis maligne précoce, enfin échec ou contre-indication momentanée du mercure.

Malgré la supériorité considérable comme médicament spécifique du 606 sur les autres composés arsenicaux, le mercure restait, pour l'élève de M. Brocq, la médication principale dans le traitement de la syphilis et par conséquent l'élément principal dans l'association arseno-mercurielle.

Cette conception du traitement mixte diffère entièrement de celle de M. Ravaut. Elle entraîne d'ailleurs de graves erreurs de technique et c'est parce qu'ils mettent l'arsenic au second plan dans le traitement mixte que, actuellement encore, certains auteurs privent leurs malades de doses suffisantes d'arsenic. D'ailleurs, Mlle Ettinger, employait les deux médications surtout en cures successives. Quant à l'association simultanée, elle reconnaissait que « ce procédé particulièrement intensif avait toujours été admirablement toléré », et cependant elle n'en voyait l'indication que dans le traitement abortif.

Dans la *Province médicale* (4-18 novembre 1911, 12 janvier 1912) le Pr Audry écrivait :

« J'ai toujours commencé le traitement mercuriel dès le huitième et le dixième jour, après le salvarsan, le lendemain quelquefois, et il me paraît justifié d'attribuer à cette pratique l'absence de neuro-récidives chez mes malades ». (Par neuro-récidives, l'auteur entend les accidents nerveux survenant quatre à huit semaines après le traitement).

En effet, à cette époque où les cures de 606 étaient insuf-

fisamment prolongées, tandis que Finger (Vienne), qui employait l'arsénobenzol seul avait quarante-quatre neuro-récidives sur cinq cent vingt-huit malades traités; M. Audry n'en observait qu'une sur deux cent soixante-six malades et Arming qui mercurialisait également ses malades, deux sur mille seulement. C'est donc sur ces faits, que l'auteur s'appuyait pour « affirmer que l'administration du mercure aux malades qui reçoivent de l'arsénobenzol s'impose catégoriquement ». Conclusion excellente. Mais, M. Audry poussait trop loin sa méfiance à l'égard de l'arsénobenzol en demandant « qu'on l'administre au plus petit nombre de malades possible et qu'on en répète les injections le moins possible ».

Neuf ans plus tard (Enquête de *l'Hôpital*, avril 1921), le même auteur associe toujours l'huile grise au traitement arsenical énergique, dans la syphilis au début.

En 1916 (*Archives de médecine et de pharmacie militaires*) en réponse à une enquête faite dans l'armée par M. Ravaut, tous les médecins sauf deux reconnaissent l'efficacité et la nécessité des injections intra-veineuses de sels arsenicaux dans le traitement de la syphilis.

Presque tous insistent sur la nécessité d'associer le mercure et l'arsenic. Ce sont, disent-ils, deux médicaments qui se complètent.

La même année, MM. Favre et Longin, de Lyon (*Presse médicale*, 8 mai 1916) exposent une argumentation abondante, nouvelle sur quelques points, en faveur du traitement mixte simultané qu'ils disent avoir toujours employé depuis l'apparition du 606, sous le nom de traitement arseno-mercuriel conjugué.

Ces auteurs insistent sur l'action complémentaire réciproque des deux médications : « ce serait à coup sûr, écri-

vent-ils, voir les choses avec une simplicité que l'observation ne justifie pas, que de penser qu'il n'y a qu'une simple différence de degré dans l'action du salvarsan comparée à celle du mercure ».

On ne peut faire que des hypothèses sur le mode d'action particulier à chacun de ces deux agents thérapeutiques, mais il n'est certainement pas le même dans les deux cas et le fait que là où l'une des médications a échoué l'autre est très souvent efficace en apporte la preuve.

De plus, les propriétés hématogènes de l'arsenic viennent compenser l'action anémiante du mercure.

A propos de cet argument, les auteurs croient voir « le principe directeur » de leur méthode dans l'association cacodylate-mercure. C'est peut-être vrai pour l'action eutrophique de l'arsenic ; mais MM. Favre et Longin utilisent constamment le novarsénobenzol comme l'un des » deux spécifiques vrais de la syphilis », à des doses (0,30-0,75) qui en font l'élément principal du traitement ; aussi le principe de leur méthode diffère-t-il entièrement de celui qui guidait les médecins lorsqu'ils associaient au mercure des composés arsenicaux banaux sans pouvoir spécifique. La méthode mixte telle qu'on la comprend actuellement n'a pu prendre naissance qu'après découverte des médicaments arsenicaux, *spécifiques puissants* de la syphilis.

Mais, c'est surtout sur « l'observation naïve et impartiale des faits » que s'appuyent les auteurs pour conclure à la supériorité du traitement conjugué sur toutes les autres méthodes unicistes ou des cures distinctes et successives).

Ils constatent que, loin d'augmenter la toxicité du traitement, « la conjugaison des deux médications atténue leurs effets toxiques propres ».

« Pour le salvarsan, le bénéfice de l'association médicamenteuse persiste bien au-delà de la période de la réaction d'Herxheimer : la tolérance aux arsenicaux devient alors remarquable ».

Réciproquement, la méthode conjuguée, permet d'éviter la stomatite et les auteurs trouvent dans l'intervention constante de la symbiose fuso-spirillaire au cours de cet accident mercuriel, l'explication du fait.

« Tous ces avantages, d'ailleurs, ajoutent-ils, méritent considération, mais il ne faut juger en réalité, la méthode conjuguée que sur son efficacité thérapeutique », et ils concluent : « la méthode conjuguée est, d'après notre expérience, la plus complète, la plus puissante contre l'infection syphilitique à toutes ses périodes, mais plus particulièrement à sa période de début où l'obligation s'impose d'agir vite et fort ».

En 1916 encore (*La syphilis et l'armée*, Masson), en 1921 (*Enquête de l'Hôpital*), M. Thibierge préconise le traitement mixte simultané. Il intercale toujours des injections de cyanure entre les injections arsenicales sans qu'il en résulte le moindre phénomène fâcheux.

En 1917, (*Paris médical*, 1917), puis en 1922 (*Bulletin médical*, page 801), M. Hudelo écrit qu'il pratique depuis le début de la guerre la méthode suivante : vingt injections de cyanure intercalées entre neuf injections de 0,30 à 0,75 ou 0,90 de novarsénobenzol.

Il ne faisait qu'une seule série chez les militaires, par suite des nécessités de guerre, mais normalement il fait deux séries dans le traitement abortif, trois dans le traitement d'attaque.

Les résultats obtenus sont excellents et l'auteur a vu deux réinfections authentiques à la suite de ce traitement.

« Contrairement à l'avis de certains collègues, écrit-il, l'association simultanée n'a aucun inconvénient: au contraire, sans fatiguer les émonctoires hépatique et rénal, je modifie par le mercure le terrain, tandis que l'arsenic tue les tréponèmes » et M. Hudelo voit avec plaisir que cette méthode est identique à celle qu'emploient en milieu militaire, nombre d'auteurs.

C'est en 1917 aussi que M. Ravaut apporte dans son livre « Syphilis, Paludisme, Amibiase », la plupart des arguments en faveur du traitement mixte que nous avons développé dans ce travail.

En avril 1919, M. Milian (*Paris médical*) signale, lui aussi, les avantages que tire le mercure asthéniant et cause de stomatites, de son association avec les arsénobenzènes.

Lors de l'enquête, d'ailleurs très incomplète de *l'Hôpital* en avril 1921, en outre, de MM. Audry, Ravaut et Thibierge, MM. Dubreuilh de Bordeaux et Spillmann de Nancy préconisent le traitement mixte simultané; mais le premier administre le mercure par voie buccale et le second réserve cette méthode aux cas graves.

D'ailleurs, parmi les autres auteurs ayant répondu à cette enquête, un seul, M. Leredde, condamne complètement le mercure; les autres l'emploient toujours après l'arsenic, souvent avant lui pour éviter les réactions trop fortes et MM. Darier et Louste administrent les deux médicaments en cures alternées.

Enfin, tout récemment dans sa brochure *Syphilis* (Doin, 1925), M. Montlaur se félicite des bons résultats qu'il a toujours obtenus par l'association simultanée arsenic-mercure.

A l'Etranger, le mouvement en faveur du traitement mixte simultané est encore plus net.

Nous avons déjà étudié les travaux de M. Bernard, de Bruxelles qui l'ont amené à la conclusion suivante :

« Je pense qu'il y a lieu de réhabiliter le traitement mixte pour peu que beaucoup de syphiligraphes l'aient abandonné ».

En Italie, MM. Martinetti et Mibelli, dans leurs rapports à la *Société italienne de syphiligraphie et de dermatologie* préconisent dans le traitement abortif de la syphilis, l'association arseno-mercurielle (*Giorn. it. del. mal. ven. et del. pelle*, 1922, page 207).

En Allemagne et en Italie, d'ailleurs, de nombreux médecins emploient la méthode de Linster qui consiste à injecter deux fois par semaine un mélange de 914 et de sublimé.

Certains syphiligraphes vont encore plus loin, ils associent l'iode sous ses différentes formes au mercure et à l'arsenic et les administrent simultanément.

M. Goubeau (*Société de Thérapeutique*, 25 février 1914, *Société de dermatologie*, 5 mars 1914, *Congrès de Paris*, 1922), a administré à plus de 3.000 malades le triple traitement mixte, depuis douze ans, disait-il en 1922.

Dans la syphilis primaire, il utilise la *méthode mixte simultanée arseno-mercurielle* et donne l'iodure après la première série : *sur* 86 *chancres*, il a obtenu 86 *guérisons* cliniques et sérologiques définitives.

Dans la syphilis plus ancienne, l'auteur emploie la méthode des cures alternées et les résultats sont également excellents. D'ailleurs, dans deux statistiques de guerre, M. Goubeau a montré la supériorité du traitement mixte arseno-mercuriel sur les méthodes unicistes.

Sur 2.000 *cas*, 629 *récidives rapides* ont été observées, 395 après Hg seul, 105 après As seul, 74 après Hg + As

insuffisants, 61 après As + Hg insuffisants, 2 *seulement après As + Hg suffisants;* 367 *syphilis sont restées muettes* avec Wassermann négatif, 333 *après traitement mixte,* 10 après As seul, 24 après Hg seul. *Sur* 2.000 *malades qui ont reçu le traitement arséno-mercuriel,* 402 *ont été revus,* 8 *seulement avaient présenté ou présentaient des accidens depuis.*

M. Goubeau insiste beaucoup sur la nécessité d'administrer chaque médication à dose suffisante.

De cette longue revue, il ressort que le traitement mixte simultané a été adopté par de nombreux médecins, syphiligraphes éminents ou simples praticiens. *Tous ont obtenu des résultats supérieurs à ceux que leur donnaient les autres méthodes. Aucun ne se plaint d'une toxicité particulière de cette méthode;* au contraire plusieurs d'entre eux constatent la diminution de la toxicité de chacune des deux médications par leur association simultanée.

Pourtant une voix discordante s'est fait entendre parmi les auteurs qui ont employé parallèlement l'arsenic et le mercure, c'est celle de M. Lacapère. Par cette association, il a obtenu des résultats sérologiques inférieurs à ceux qu'il obtenait avec le 914 seul. (*Traitement de la Syphilis,* Masson, 1925).

Mais cet auteur réduisait systématiquement le nombre des injections (4 ou 5 au lieu de 8) et les doses de 914, dans le traitement mixte simultané qu'il appelle d'ailleurs hydrargyro-arsenical.

Il voyait dans cette diminution des doses d'arsenic, le seul avantage important que l'on pouvait tirer de cette méthode.

Ces résultats n'apportent donc aucun argument contre le traitement arseno-mercuriel tel qu'on doit le comprendre ; au contraire, il confirme cliniquement la nécessité de considérer l'arsenic comme essentiel et de le donner à doses suffisantes, ainsi que nous l'avons déjà rappelé au début de ce chapître. L'argument porte donc uniquement contre la méthode, différente de la nôtre dans son principe, de ceux qui donnent aux arsénobenzènes, un rôle secondaire dans le traitement mixte.

VII

L'ASSOCIATION ARSENO-BISMUTHIQUE SIMULTANÉE

A. — Origine

Dès l'apparition du *bismuth* dans l'arsenal thérapeutique anti-syphilitique en 1921, M. Ravaut, frappé de *l'analogie de ce médicament avec le mercure d'une part, de la puissance de son activité spécifique d'autre part,* le substitua à ce dernier dans le traitement mixte simultané.

Pour justifier cette substitution, la nouvelle combinaison devait se montrer supérieure à l'association simultanée arseno-mercurielle ; cette dernière, en effet, constituait la méthode d'attaque la plus efficace.

Or, nous verrons que les premiers résultats du traitement mixte simultané arseno-bismuthique n'ont pas déçu la confiance que l'on avait mise en lui :

Il doit donc supplanter le traitement arseno-mercuriel auquel il est nettement supérieur.

B. — Supériorité du bismuth sur le mercure

1. *Démonstration expérimentale*

Pomaret et Didry (« Société de dermatologie », 19 avril 1923, et « Progrès médical », du 9 juin 1923), ont injecté progressivement les deux médications (mercure et bismuth) à des chiens pour étudier leur toxicité respective et à des

poules infectées par le spirochœta gallinarum, pour l'étude comparative de leur activité spécifique.

De leurs expériences, il résulte que, *d'une part le bismuth a un pouvoir spirillicide à des doses où le mercure n'a aucune action sur le spirochète; d'autre part, le mercure est toxique à des doses deux à cinq fois moindres que celle où le bismuth provoque les mêmes accidents.*

La supériorité thérapeutique du bismuth sur le mercure est donc considérable.

2. *Confirmation clinique*

a) Du point de vue de la toxicité.

Les accidents toxiques sont moins fréquents avec le bismuth qu'avec le mercure.

La dose efficace de ce dernier, en effet, est très proche de la dose toxique et on atteint celle-ci dans les traitements mercuriels intensifs, ce qui n'est pas sans danger pour les malades.

M. Duhot, de Bruxelles (« Revue belge d'urologie et de dermato-syphiligraphie », mars 1923) a pu faire avorter des syphilis par quatre ou cinq séries de fortes doses (0,14) d'huile grise, mais les stomatites et les lésions rénales furent fréquentes et, dans deux cas, les accidents mercuriels ont amené la mort des malades.

Cet auteur ajoute (mais nous lui laissons toutefois la responsabilité de ce qu'il avance) que le mercure n'est pas un véritable spécifique du spirochète : ce serait un poison de protoplasme avec lequel un effet utile ne peut être obtenu que par une intoxication de l'organisme.

Dans ces conditions, on n'est pas étonné de la fréquence relative des accidents mercuriels.

Par contre, si la tolérance de l'organisme humain ne permet pas non plus l'emploi de la dose stérilisante expérimentale du bismuth, sa dose curative pratique est bien au-dessous de la dose toxique ; aussi les accidents bismuthiques sont-ils rares.

Le bismuth est du reste, celui des trois médicaments antisyphilitiques que les malades tolèrent le mieux à dose efficace.

Les accidents bismuthiques sont d'ailleurs moins graves.

En effet, la stomatite mercurielle, si elle est le plus souvent légère, peut être parfois très grave, et amener la mort ; l'entérite peut prendre une forme dysentérique.

MM. Hudelo et Rabut par contre (*Société de derm. et syph.*, 10 janvier 1924, et *Presse Méd.*, 9 avril 1924) ont montré que les accidents provoqués par le bismuth étaient presque constamment bénins et toujours rapidement curable.

La stomatite, disent-ils est peu fréquente depuis que l'on emploie moins les tartro-bismuthates ; on l'évite avec quelques précautions d'hygiène buccale et seuls, l'ictère et les accidents cutanés tardifs, d'ailleurs très rares, légitiment la cessation du traitement bismuthique.

b) Du point de vue de l'activité thérapeutique.

Nous avons vu que les préparations bismuthiques ont une action thérapeutique, peut être moins rapide que celle des arsenobenzènes, mais au moins aussi constante et plus stable dans ses résultats.

Le mercure, au contraire, s'il est assez actif dans la syphilis primaire, agit très lentement sur la syphilis secondaire dont il ne peut pas toujours empêcher l'éclosion.

Les méthodes intensives par le cyanure ou le benzoate quotidien (Joltrain, Bory) ou par l'huile grise (Duhot) auraient des résultats bien supérieurs, mais nous avons vu le danger de ces méthodes.

Les récidives après traitement mercuriel et les hydrargyro-résistances ne sont pas rares et dans la syphilis maligne précoce, l'échec est de règle.

L'influence du traitement mercuriel sur la réaction de Wassermann, quoique certaine, n'est pas très active; seuls, MM. Joltrain et Bory disent avoir obtenu sur la sérologie des résultats comparables à ceux des arsenobenzènes, mais avec leur méthode intensive qui est toxique.

Les autres auteurs signalent, au contraire, de nombreux échecs. En effet, il est admis, en général que si la négativation est obtenue parfois par une série de cyanure, la plupart du temps il faut de longs traitements pour l'obtenir, et dans les deux cas le résultat est le plus souvent passager.

M. Barbier (*thèse de Paris*, 1923) conclut : « le fait qu'un traitement mercuriel, même intensif, ne peut, à la période préhumorale, amener d'une façon habituelle le maintien de la séro-réaction négative, ni même l'absence d'apparition des accidents secondaires, sous-classe nettement le mercure par rapport aux autres antisyphilitiques ».

Ajoutons que si le mercure, employé après échec de l'arsenic, s'est montré efficace, souvent aussi il a échoué.

C'est au contraire presque toujours avec un succès éclatant que le bismuth est employé dans les syphilis arseno-résistantes. Nous n'avons relevé, dans nos recherches biblio-

graphiques, que *deux échecs* du bismuth dans ces circonstances.

Il s'est montré efficace avec la même régularité dans les cas où l'intervention du traitement mercuriel était restée également sans effet.

Par contre, dans l'un des deux cas précités (1), le *seul où nous ayons vu tenter le traitement hydragyrique après échec du bismuth dans une syphilis récente* (2), *le mercure a été sans action.*

Ajoutons, avantage pratique, que, tandis qu'avec le mercure, pour appliquer le traitement le plus actif et le mieux supporté il fallait employer les préparations solubles (cyanure surtout) en injections fréquemment répétées, avec le bismuth au contraire, ce sont les préparations insolubles en injections espacées qu'il faut employer.

La supériorité thérapeutique spécifique du bismuth sur le mercure dans le traitement d'attaque est ainsi bien établie cliniquement.

c) Du point de vue de l'association avec l'arsenic.

L'action complémentaire réciproque de l'arsenic et du bismuth appliqués parallèlement est encore plus efficace que celle qui se manifestait dans l'association arseno-mercurielle.

Nous venons de voir la supériorité du bismuth sur le mercure dans les syphilis arseno-résistantes en raison de son pouvoir spécifique supérieur.

---

(1) Observation de MM. Hudelo et Roberti d'après la thèse de Ponce de Léon Paris 1924, Obs. VI.

(2) Dans une observation de M. Galliot (Soc. derm 8 mai 1924), un accident nerveux tardif peu après traitement bismuthique aura t cédé au mercure, mais ce cas est très discutable.

De plus, en raison de la gravité moindre des accidents toxiques du bismuth, l'arsenic agit encore mieux sur eux que sur les accidents mercuriels.

Autre avantage du bismuth : avec lui, la permanence de l'activité thérapeutique du traitement d'attaque est plus parfaitement et plus régulièrement assurée.

En effet, avec le mercure, par suite de l'emploi habituel des préparations solubles, la continuité de l'action thérapeutique, difficilement maintenue au cours de la série mixte (cette technique étant trop assujettissante) ne l'était généralement pas entre les cures.

Avec le bismuth au contraire, grâce à l'emploi courant des préparations insolubles, la lenteur de leur élimination (trois semaines à un mois) assure avec régularité la jonction entre les cures.

C. — Inutilité d'une troisième médication

Nous croyons avoir assez longuement démontré plus haut l'analogie du *mercure* et du bismuth et la supériorité de l'un sur l'autre pour ne pas insister davantage sur ces faits.

Il nous paraît donc inutile d'adjoindre à l'association des deux médications spécifiques de la syphilis les plus puissantes, le mercure dont l'action ne serait pas différente de celle du bismuth et lui serait bien inférieure dans tous les cas.

Il y a, en outre, intérêt à ne pas compliquer un traitement que les malades suivent déjà très irrégulièrement.

Quant à *l'iode*, qu'il soit utilisé sous forme d'iodure ou d'iode simple, dit M. Ravaut, (Syphilis, Paludisme, Amibiase) il n'a pas d'action, du moins sous sa forme actuelle, sur les accidents précoces et MM. Favre et Longin, de Lyon (loc.

cit), ajoutent : « si l'iodure est le remède par excellence de certains accidents syphilitiques sur lesquels il agit, comme un résolutif puissant, il est dénué de tout pouvoir parasitaire direct et son action préventive est au moins faible, sinon nulle ». Cete médication n'est donc pas indiquée dans le traitement d'attaque.

D. — Nécessité de l'association *simultanée*

De nombreux médecins utilisent l'arsenic et le bismuth en cures successives, mais ce mode de traitement est rarement bien réglé : chacun agit à sa guise et selon les circonstances, ne venant au bismuth qu'après plusieurs mois de traitement arsenical, soit par crainte de prolonger celui-ci trop longtemps, soit par suite de son insuffisance.

Cependant, quelques syphiligraphes comme M. Milian ont établi un traitement mixte alterné, bien réglé. Ces auteurs qui ne laissent aucun repos entre les cures par les différents médicaments spécifiques, peuvent objecter que leur méthode assure mieux que toute autre la continuité d'action dans l'attaque de la syphilis.

Mais, nous avons montré plus haut, comment par l'emploi régulier des préparations insolubles de bismuth, le traitement mixte simultané assure la permanence de l'activité thérapeutique non seulement entre les séries aussi bien que la méthode alternée, mais encore dans la série, entre les injections arsenicales comme cette dernière ne peut le faire.

De plus, la résistance de la syphilis à la première médication employée est toujours possible et, même dans les cas plus fréquents où cette résistance est atténuée et passagère, l'action efficace du traitement est considérablement retardée.

Or, nous l'avons vu, la nécessité est absolue de blanchir le plus vite possible le malade et de détruire au plus tôt les tréponèmes avant la formation de foyers profonds, sources de récidives ultérieures. Cette rapidité d'action du traitement d'attaque est donc essentielle pour l'avenir des malades et seule l'association mixte *simultanée* peut l'assurer régulièrement.

Pourquoi, dans ces conditions, exposer le malade aux conséquences funestes de ce retard, alors qu'il est facilement évitable.

Ajoutons que le traitement mixte simultané est plus facile à suivre que le traitement alterné qui ne laisse aucun repos entre les cures.

En outre, en administrant successivement les deux médications, le malade bénéficie à peine de leur association. En effet, chaque cure thérapeutique doit être appliquée selon les règles des méthodes unicites, intensives avec tous les inconvénients inhérents à ces méthodes, sans que l'action complémentaire réciproque puisse intervenir comme lorsque l'arsenic et le bismuth sont employés parallèlement.

Enfin l'observation clinique confirme ces arguments. M. Bernard écrit (*Bruxelles médical* du 6 mars 1924) : « de l'observation de cent traitements menés à toutes les périodes de la syphilis, nous avons la conviction formelle que la simultanéité d'injections des deux médicaments produit un résultat et plus complet et plus rapide que leur alternance ».

E- — Réalisation pratique du traitement

Le traitement mixte simultané arseno-bismuthique procède par cures d'attaque répétées.

On les répétera aussi longtemps que l'on redoutera la persistance du parasite.

C'est pourquoi nous n'avons pas à insister sur les modes de traitement variant avec les périodes ou avec les formes de la syphilis.

Nous n'avons donc qu'à indiquer ce que comprend une cure d'attaque en elle-même. Il faut cependant savoir que ces cures devront être groupées par séries et dans chaque série (qui comprend le plus souvent trois cures), les intervalles entre chacune d'elles ne devront pas dépasser un mois.

Mais nous n'insisterons pas sur les périodes de repos entre les séries de cures, ni sur la durée générale du traitement, ni sur la surveillance du sang et du liquide céphalo-rachidien, non plus que sur la réactivation, toutes choses déjà bien connues qui restent immuables, quel que soit le traitement employé (simple ou mixte).

On utilisera dans cette cure le 914 et les préparations insolubles de bismuth.

En effet, il est avéré que les arsénobenzènes sont les plus actifs des composés arsenicaux et que, parmi eux le 914 et le 606 sont supérieurs aux autres.

En outre, « si le 914 est un peu moins actif que le 606, il a l'avantage d'être beaucoup plus maniable, d'être moins toxique, moins choquant pour les organes et de déterminer moins de réactions.

On répare cette infériorité d'action par l'emploi de doses plus élevées et, en fin de compte, le résultat final est tout à fait comparable ». Ravaut (Syphilis, Paludisme, Amibiase).

Quant aux préparations insolubles de bismuth, elles sont plus actives, moins toxiques et moins douloureuses que

les préparations solubles et elles donnent des résultats plus stables.

On aura d'abord vérifié l'état général du malade, examiné ses urines, son système nerveux, son foie, ses dents...

Puis, s'il s'agit d'une syphilis secondaire ou plus ancienne, on fera d'abord une ou deux injections de bismuth à trois jours d'intervalle à titre préventif, pour atténuer la virulence du tréponème et éviter les réactions que pourrait donner la première injection de novarsénobenzol.

S'il s'agit d'un chancre sans accidents secondaires, on commencera d'emblée la cure mixte.

Elle comporte dix injections intra-veineuses de 914, à raison de une par semaine et dix injections intra-musculaires de bismuth faites dans leur intervalle, les deux ou trois premières injections des deux produits pouvant être rapprochées davantage.

Les doses de novarsénobenzol sont croissantes. La dose intiale peut être de 0 gr. 15 ou 0 gr. 30. La dose maxima ne doit qu'exceptionnellement dépasser 0 gr. 90.

Les doses de bismuth sont variables selon le produit injecté ; les piqûres peuvent d'ailleurs être répétées le jour de l'injection arsenicale en cas de besoin et en particulier, si le novarsénobenzol n'est pas toléré à doses suffisantes.

Le malade aura donc reçu en deux mois une dose totale de 6 grammes au moins de 914 et dix injections au moins de bismuth.

Le nombre et les doses des injections seraient modifiés si la résistance du malade ou des signes d'intolérance ne permettaient pas d'appliquer intégralement ce traitement.

De plus, en cas d'intolérance complète ou d'impossibilité

matérielle (difficulté de l'injection intra-veineuse), on pourrait remplacer le novarsénobenzol par le sulfarsénol.

Disons également qu'à l'hôpital où la clientèle renferme tant de déserteurs du traitement, pour éviter des motifs d'abandon, on est obligé d'injecter le bismuth le même jour que le 914. Cette pratique ne présente d'ailleurs par d'inconvénient sérieux.

F. — Efficacité de la nouvelle association

1. *Action spécifique supérieure*

L'association arseno-bismuthique unit l'activité des deux anti-syphilitiques les plus puissants dont l'action d'ailleurs se complète.

En effet, l'arsenic, élément de choc, par l'emploi de doses massives assure une action rapide et puissante, mais parfois instable.

Le bismuth insoluble, au contraire, agent d'usure, par son action moins rapide mais régulièrement continue, est efficace aussi sûrement, mais d'une façon plus durable.

En outre, de même que les arseno-résistantes sont presque toujours brillamment vaincues par le bismuth, de même avec une régularité comparable l'arsenic agit très rapidement dans les syphilis rebelles au traitement bismuthique.

Enfin, si l'association arsenico-mercurielle est bien supérieure à l'arsenic seul dans la *syphilis nerveuse,* on peut espérer que l'association arsenico-bismuthique sera encore plus active.

En effet, *si la pénétration du bismuth dans les espaces sous-arachnoïdiens reste discutée, son efficacité sur les alté-*

rations pathologiques du liquide cephalo-rachidien (Thèse de Degisors, Paris 1923) *et sur les symptômes cliniques de la syphilis nerveuse n'en est pas moins remarquable.*

« Au cours des processus aigus en pleine évolution comme la méningite secondaire, l'activité thérapeutique des sels de bismuth est particulièrement efficace ». Lortat-Jacob et Legrain, (*Progrès médical,* 15 octobre 1924).

Dans la méningite aiguë la céphalée disparaît rapidement ainsi que la lymphocytose cephalo-rachidienne, comme l'ont montré Fournier et Guénot, Mandel et Emery. Ce dernier a vu, après douze injections de vingt centigrammes d'hydroxyde de bismuth la lymphocytose d'une malade tomber de cent vingt éléments à quatre par mm3. Or, c'est surtout sur ces accidents aigus que doit agir un traitement d'attaque.

Enfin, par un traitement arseno-bismuthique, alterné il est vrai, le Dr Brin a fait tomber à vingt-deux éléments une lymphocytose qui, après deux ans de traitement arsenical était passée de quatre-vingt-un à quatre-vingt-sept éléments par mm/3.

D'ailleurs, s'il est encore trop tôt pour juger de l'efficacité à longue échéance de l'association simultanée de l'arsenic et du bismuth, ses résultat précoces témoignent d'un pouvoir spécifique supérieur à tout autre dans la pratique.

Voici, en effet, les résultats précoces obtenus par cette méthode sur soixante dix-huit malades porteurs de chancres ou atteints de syphilis secondaire, traités dans le service de M. Ravaut, à Saint-Louis (1). Ces malades n'ont reçu auparavant aucun autre traitement spécifique.

(1) Depuis 1921-1922, le traitement mixte simultané arséno-mercuriel seul employé couramment jusqu'alors dans le service du Dr Ravaut, a été remplacé complètement par le traitement arséno-bismuthique qui est devenu ainsi le traitement habituel du service.

Sur ces soixante dix-huit observations, onze (obs. 9 à 19) se rapportent à des malades de la salle Gibert dont le sérum a été examiné chaque semaine, pendant leur séjour à l'hôpital.

Les soixante-sept autres sont celles des malades actuellement en traitement au dispensaire dont le sérum a été examiné après la première ou les deux premières séries de traitement (ob. 1 à 5, 7, 8, et 20 à 66) ou, à défaut, après la deuxième série (obs. 6 et 66 à 78). Douze de ces observations ont été suivies plus longtemps.

Chéz tous ces malades, les phénomènes cliniques ont disparu rapidement et aucune récidive n'a été observée.

Voyons maintenant en détail, les résultats sérologiques :

La réaction couramment pratiquée dans le service de M. Ravaut est la réaction de Hecht.

Huit malades (*obs. 1 à 8*) *ont été traités à la période présérologique* ou présumée telle (dans deux cas (obs. 7 et 8), il n'a pas été fait de prise de sang avant le traitement).

Dans cinq cas, la réaction de Hecht est restée négative à tous les examens et dans la première observation cet examen a été pratiqué souvent au cours de la première série.

Dans deux cas (ob. 5 et 8, elle a été très légèrement positive (H +).

Une seule fois elle a été encore partiellement, mais plus fortement positive (H + +). Mais dans cette observation le malade n'avait reçu qu'une injection de 0,15 de novarsénobenzol et deux ampoules de quinby à la période présérologique et il avait attendu ensuite dix-sept jours avant de commencer régulièrement son traitement. Ces premières

injections ont donc été plus nuisibles qu'utiles et on ne peut considérer cette observation comme un échec du traitement abortif.

Dans soixante-dix observations, la réaction de Hecht était nettement positive (H + + +) au début du traitement.

Les examens faits au cours de la première série n'ont pas montré que la sérologie était influencée d'une façon particulièrement rapide dès ce moment.

Sur 16 cas où la réaction a été faite le jour de la dernière piqûre de la première série (ob. 14 à 29).

9 fois elle a été négative.

6 fois partiellement positive.

3 fois avec H + (obs. 21, 22, 25).

3 fois avec H + + (obs. 16, 17, 20).

Une seule fois elle n'a pas été influencée par le traitement et elle est restée positive H + + + (ob. 14).

Mais sur 43 cas examinés à la fin du premier repos, parfois très prolongé (obs. 14 à 17 et 28 à 66.

31 fois la réaction a été négative.

10 fois elle a été partiellement positive.

7 fois avec H + (obs. 15, 17, 43, 45, 58, 63).

3 fois avec H + + (obs. 46, 59, 60).

2 fois elle est restée nettement positive H + + + (obs. 49 et 61).

Sur 31 examens faits à la fin du second repos (obs. 17 et 18, 50 à 78) :

27 réactions ont été négatives.

4 faiblement positives H + (obs. 17, 61, 76).

1 est restée franchement positive H +++ (obs. 78).

11 fois la réaction a été faite à la fin de la troisième série ou après le troisième repos (obs. 62 à 66, 70 à 74 et 78).

10 fois elle a été négative.

1 fois seulement elle a été faiblement positive H +.

Enfin, quatre malades (obs. 7, 65, 66 et 71) ont été suivis pendant environ deux ans et leurs réaction de Hecht s'est maintenue continuellement négative.

Si l'on compare ces résultats avec ceux du traitement arsenical pur, la supériorité de la méthode que nous étudions apparaît nettement.

En effet, l'action thérapeutique n'est peut-être pas plus rapide pendant les deux mois que dure la première série de traitement; cependant elle se montre très régulièrement efficace dès le début sur les accidents cliniques.

Mais, dès que l'action du bismuth se fait pleinement sentir, c'est-à-dire dès la troisième semaine après la première série, le traitement mixte simultané se montre plus efficace que tout autre sur les réactions sérologiques. Cette supériorité est encore beaucoup plus évidente si l'on tient compte du fait que la réaction de Hecht est d'une très grande sensibilité, mais surtout si l'on considère que *dans un grand nombre de nos observations, les malades n'ont suivi que très irrégulièrement leur traitement.*

Il suffit en effet, de les parcourir pour se rendre compte qu'elles n'ont pas été choisies spécialement et pour constater fréquemment la longueur exagérée des intervalles entre les cures et entre les injections ainsi que la diminution des

doses qui est souvent la conséquence de cette dernière irrégularité.

2° *Innocuité remarquable*

a) L'association arseno-bismuthique simultanée est bien tolérée.

Les partisans du traitement arsenical pur redoutent « les résultats déplorables » dûs à l'addition de deux corps toxiques et « les surprises désagréables de défaillances d'émonctoires avec l'un ou avec l'autre des deux médicaments ». (M. Pinard, *Bulletin médical* du 20 août 1924).

Or, d'une part, nous l'avons vu, l'association arseno-mercurielle est parfaitement supportée par l'organisme ; d'autre part, nous l'avons montré également, le bismuth qui a les mêmes affinités toxiques que le mercure est mieux toléré que lui.

Il n'y a donc pas de raison, bien au contraire, pour que l'association arseno-bismuthique se montre toxique.

C'est pourquoi, personne n'a encore signalé que le traitement arseno-bismuthique simultané cependant très employé actuellement, ait provoqué des accidents particulièrement graves et fréquents.

Cette objection ne reposant sur aucun fait est donc purement hypothétique.

Au contraire, ce traitement est mieux toléré que les autres. En effet, les auteurs qui l'utilisent ont souvent écrit que son application était remarquablement bien supportée par le malade (Lacapère, Duhot, Bernard) et nous avons pu vérifier

ce fait dans le service de M. Ravaut. Ces bons résultats cliniques s'expliquent par les considérations suivantes :

D'abord, s'il est nécessaire d'atteindre la dose suffisante d'arsenic, il est inutile de pousser la cure de 914 à l'extrême et l'on peut rester pour chaque malade dans la limite des doses qu'il tolère bien.

« Le péril n'est donc pas là, (Favre et Longin, loc. cit.), il est plutôt en germe dans la doctrine des unicistes qui poussent la médication qu'ils emploient aux limites extrêmes de la tolérance ».

Ensuite, grâce à l'action curative du 914, la stomatite, l'asthénie bismuthique sont atténuées et beaucoup plus rares. Il est même possible de supprimer complètement la stomatite si les malades prennent des précautions suffisantes d'hygiène buccale.

En effet, M. Duhot, de Bruxelles qui prescrit régulièrement des soins minutieux et répétés de la bouche, n'a jamais vu de stomatite chez les malades qu'il soigne par l'association arseno-bismuthique simultanée.

Enfin, MM. Sézary et Pomaret (*Progrès médical,* 25 février 1922), ont montré expérimentalement que la toxicité de la combinaison arseno-bismuthique qu'ils utilisaient était moindre que celle de la préparation de bismuth qui entre dans sa combinaison. Signalons d'ailleurs à ce propos, que le fait d'avoir injecté l'arsenic et le bismuth conjugués dans un même produit démontre au plus haut point que, pas plus pour le bismuth que pour le mercure il n'existe d'incompatibilité chimique avec l'arsenic.

b) Elle ne provoque pas la résistance ou la récidive de la syphilis.

On a encore objecté que « loin de stériliser les malades, cette association sera responsable des récidives incessantes provoquées par les tréponèmes rendus arseno-résistants ». (M. Pinard, loc. cit.).

Mais pourquoi les médications spécifiques administrées à *doses suffisantes* provoqueraient-elles plus spécialement la résistance des tréponèmes pour la seule raison de leur association simultanée ?

Nous croyons, au contraire, qu'il vaut mieux prévenir la résistance possible à l'un des médicaments en frappant avec les deux armes à la fois dès le début.

En effet, puisque, jusqu'à présent, comme nous l'avons vu plus haut, à deux exceptions près les syphilis résistant à l'une des médications bismuthique ou arsenicale employée seule, ont cédé très rapidement à l'autre, il n'y a pas de raison pour que cette action ne se manifeste pas dès le commencement du traitement.

D'ailleurs ici encore, aucun fait ne vient étayer cette objection.

Au contraire, l'observation clinique montre que le traitement mixte simultané met mieux que tout autre, le malade à l'abri des résistances et des récidives.

Nous l'avons montré pour l'association arseno-mercurielle.

L'association arseno-bismuthique encore plus active que la précédente, ainsi que nous l'avons vu, doit donc obtenir ce résultat encore plus régulièrement.

D'ailleurs, cette hypothèse est confirmée par les faits tout au moins en ce qui concerne les récidives précoces.

En effet, après traitement arsenical mal conduit, on

observe non seulement des récidives nerveuses, mais fréquemment aussi des récidives cutanées, muqueuses et viscérales, précoces particulièrement graves. M. Hudelo (*Bulletin médical*, 1922, page 801), après avoir énuméré ces accidents ajoute : « mieux vaudrait presque ne rien faire que de faire un traitement arsenical insuffisant », et l'on retrouve la même idée exprimée en des termes presque identiques sous la plume de MM. Goubeau, Jeanselme, Pinard et Ravaut.

C'est donc là un véritable danger du traitement par l'arsenic seul dans la pratique médicale courante, où les traitements sont rarement suivis avec la rigueur nécessaire.

Ce danger existe d'ailleurs avec toutes les méthodes mais à un degré moindre.

Or, dans les observations que nous publions, beaucoup de malades n'ont suivi que très irrégulièrement leur traitement. Cependant aucun cas de récidive ne s'est produit.

Le traitement mixte simultané préserve donc aussi parfaitement que possible les malades contre ces rechutes précoces, conséquences de leur indocilité et de leur insouciance.

En outre, rien n'empêche de croire que, toutes proportions gardées, le résultat sera le même contre les récidives tardives.

La sécurité du traitement mixte simultané arseno-bismuthique est donc certainement supérieure à celle des autres méthodes et en particulier de la méthode arsenicale.

Ce fait autorise la généralisation de son emploi dans tous les cas de la pratique médicale.

G. — Adoption de la méthode par un nombre croissant de syphiligraphes

Beaucoup de partisans du traitement mixte simultané

arseno-mercuriel sont venus ou viennent tout naturellement à l'association arsenic-bismuth.

M. Bernard qui a obtenu à l'aide de l'arsenic et du mercure associés les beaux résultats que nous avons vu, écrivait en 1924 (*Bruxelles médical* du 6 mai) : « à la période préhumorale de la syphilis, il faut instituer d'emblée un traitement énergique mixte par l'arsenic et le bismuth et ce traitement sera simultané ».

D'autres auteurs préconisent également le traitement mixte simultané par l'arsenic et le bismuth, alors qu'ils méconnaissent complètement le rôle important et les bons effets de cette méthode avant le bismuth.

M. Sézary (*Progrès médical* du 25 février 1922 et *Pratique médicale française*, juillet 1925), écrit que la supériorité des arsénobenzènes sur le mercure fut telle « qu'on ne pensa guère à employer les deux médicaments dans le traitement de la syphilis ». Aussi lorsque cet auteur étudiait avec M. Pomaret en 1922, un mélange de I32 et de tartro-bismuthate dans le but de prévenir la stomatite bismuthique, le traitement mixte arsenic-bismuth était déjà mis en œuvre par les syphiligraphes habitués à l'emploi de l'association arsenic-mercure, entre autres pour la raison qu'ils connaissaient déjà les bons effets de cette méthode contre les stomatites analogues dûes au mercure.

Quoiqu'il en soit, les essais de ces auteurs ont apporté, ainsi que nous l'avons déjà vu, une confirmation de plus de l'innocuité toute particulière de l'association arsenic-bismuth et M. Sézary a pu conclure : « le traitement arseno-bismuthique nous parait appelé à rendre les plus grands services dans la thérapeutique de la syphilis et mérite d'être connu de tous les praticiens ».

Enfin, quelques syphiligraphes comme MM. Duhot et Lacapère qui repoussaient le traitement arseno-mercuriel admettent le traitement arseno-bismuthique.

M. Lacapère (*Bulletin médical* 1924, page 820 et *traitement de la syphilis*, Masson, 1925) voit dans le traitement mixte simultané par le bismuth et l'arsenic la méthode à recommander aux praticiens parce que, dit-il, il permet de limiter les doses d'arsenobenzènes. Ces composés n'ont, en effet, pour lui pas d'autre but que d'empêcher la syphilis de provoquer quelque localisation redoutable, pendant la période où le bismuth n'a pas encore eu le temps d'agir, tandis que « *le rôle actif, durable est ici dévolu au bismuth* ».

Nous avons déjà dit ce qu'il fallait penser de cette façon de comprendre la méthode mixte simultanée qui met l'arsenic au second plan et nous avons vu que M. Lacapère, en réduisant trop les doses d'arsenobenzènes dans le traitement arseno-mercuriel, avait eu des résultats inférieurs à ceux que l'on obtenait généralement par cette méthode mixte mieux comprise.

D'ailleurs l'auteur, s'il pense qu'on doit pousser à fond le traitement bismuthique, ne juge pas utile de dépasser les doses de 0,45 à 0,60 de 914. Ces doses sont trop faibles, la première surtout est tout à fait insuffisante. Aussi, M. Lacapère lui-même ne recommande pas ce traitement à la période préhumorale où il faut agir d'une façon particulièrement énergique.

M. Duhot, au contraire, d'après l'article déjà cité et d'après une lettre qu'il a bien voulu nous adresser ne met, ce sont là ses propres termes, « nullement les deux traitements sur le même pied dans leur association. Il donne la préférence à l'arsenic qu'il considère comme nettement supé-

rieur au bismuth ; mais ce dernier constitue un précieux adjuvant pour intensifier la cure et agir pendant le temps où l'organisme, entre deux injections, n'est plus sous l'influence de l'arsénobenzol ».

Cet auteur insiste d'autre part, sur la tolérance remarquable de l'organisme pour cette association et il conclut : « Je crois que le traitement mixte arseno-bismuthique deviendra dans l'avenir le traitement classique de la syphilis. Jusqu'ici les résultats que j'ai obtenus depuis un an et demi par ce traitement sont excellents ».

Ce qui précède montre que la plupart des syphiligraphes considèrent l'association arsenic-bismuth comme bien supérieure à l'association arsenic-mercure.

Cependant, M. Schmechula, de Hanovre (*Klinische Wochenschrift* du 30 juillet 1925), aurait obtenu, tout au contraire, avec un mélange néo-salvarsan bismuth des résultats inférieurs à ceux qu'il obtenait avec un mélange néo-salvarsan mercure.

Il se trouve ainsi en contradiction avec la plupart des syphiligraphes français ou belges qui ont étudié la question et ses résultats par le traitement arseno-bismuthique sont très inférieurs à ceux que nous avons observés dans le service de M. Ravaut.

OBSERVATIONS

Obs. 1. — B... Paul, 29 ans, 20 octobre 1925.

Trois chancres en volet typiques du sillon balano-préputial, datant de quinze jours, contrôlés par l'ultra-microscope.

H négatif.

Première série mixte normale (1).

H négatif le jour des 5e, 6e, 7e et 10e injections.

Obs. 2. — L... Albert, 23 ans, 25 août 1925.

Chancre induré de la verge. Adénopathie. Tréponèmes dans la sérosité.

H négatif.

Première série mixte, interrompue à la 8e injection par le départ du malade qui prend du tréparsol pendant un mois.

H négatif à la fin de cette série mitigée.

Obs. 3. — D... André, 23 ans, 17 août 1925.

Chancre érosif induré de la verge datant de dix jours. Adénopathie inguinale du type syphilitque.

Tréponèmes dans la sérosité.

H négatif.

Première série mixte normale.

Repos, quatre semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte. On cesse le quinby à la 3e injection.

Repos, deux mois ½.

H négatif.

---

(1) Par série normale nous entendons la cure d'attaque telle que nous l'avons décrite plus haut, les deux injections hebdomadaires étant faites le même jour, lorsque la dose de 0,75 a été atteinte dès la 5e ou la 6e injection et qu'elle a été maintenue ou dépassée ensuite.

La série bismuthique d'entretien normale comprend au moins 10 injections.

Obs. 4. — P... Fernand, 26 ans, 13 août 1925.

Chancre de la lèvre, datant de 12 jours.

Tréponèmes dans la sérosité.

H négatif.

Première série mixte normale, plus quatre injections intercalaires de quinby.

Repos, un mois.

H négatif.

Obs. 5. — M... Italo, 20 ans.

Chancre érosif type, datant de huit jours, survenu trois semaines après contact. Adénopathie type.

Tréponèmes dans la sérosité.

H négatif.

Première série mixte à peu près régulière (un intervalle de quinze jours).

Repos, trois semaines.

H négatif.

Quatre injections des deux médicaments en deux mois (Novar· 0,30 × 2 — 0,45 × 2).

H +, quatre mois après la première série.

Obs. 6. — C... Emile, 18 juillet 1925.

Chancre syphilitique type au sillon balano-préputial avec adénopathie inguinale droite.

Tréponèmes dans la sérosité.

H négatif.

Première série mixte. Le malade reçoit 0,15 de novar et deux injection de 3 c^{m3}/ de quinby. Il ne revient que 17 jours plus tard recevoir sa première série mixte régulière.

Repos un mois.

Deuxième série mixte.

H ++ le jour de la 7e injection.

Obs. 7. — H... Auguste, 46 ans, 20 octobre 1923.

Chancre induré du sillon balano-préputial, datant de 10 *jours*. Adénopathie type. Tréponèmes dans la sérosité du chancre. *Pas d'examen sérologique.*

Première série mixte régulière, mais dix injections de quinby intercalaires supplémentaires.

Repos, six semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte comme la première.

Repos, trois mois.

H négatif.

Troisième série mixte normale.

Repos, trois mois.

H négatif.

Quatrième série bismuthique, dix injectons de quinby.

Repos, trois mois ½.

H négatif.

Cinquième série bismuthique, dix injections de quinby.

Repos, quatre mois.

H négatif.

Sixième série bismuthique.

Obs. 8. — B... Émile, 4 septembre 1925.

Chanre datant de *huit jours.*

Tréponèmes dans la sérosité.

Pas d'examen sérologique.

Première série mixte normale.

Repos.

H + après seize jours de repos.

H négatif dix-neuf jours plus tard.

Obs. 9. — R... Marguerite, 22 ans, 18 février 1925.

Chancre de la lèvre inférieure. Tréponèmes dans la sérosité.

H + + +.

Première série mixte régulière.

H + + + le jour de la 3e injection de novarsénobenzol.

H + + le jour de la 5e injection de novarsénobenzol.

Obs. 10. — A... Madeleine, 16 ans, 23 octobre 1925.

Plaques muqueuses hypertrophiques vulvaires. Plaques muqueuses amygdaliennens labiales. Collier de vénus. Céphalée nocturne.

W et Bauer + + + +.

Première série mixte régulière.

H + + + le jour de la 5e injection de novar.

H + + + le jour de la 8e.

Obs. 11. — S... Augustine, 24 ans, 11 juin 1925.

Chancre de la grande lèvre gauche datant de trois semaines. Tréponèmes dans la sérosité.

W + + *H* + + +.

Première série mixte régulière.

H + + + le jour de la 2e injection de novar.

H + + + le jour de la 3e injection de novar.

H + + + le jour de la 4e injection de novar.

H + + le jour de la 5e injection de novar.

Obs. 12. — C... Henriette, 23 ans, 1er mai 1924.

Chancre de la lèvre droite. Erosions péri-vulvaires multiples depuis dix jours. Adénopathie du type syphilitique.

Céphalée diffuse depuis deux à trois jours.

H + *W* +.

Première série mixte régulière.

H + + *W* + le jour de la 1re injection

H négatif le jour de la 2e injection

H + le jour de la 3e injection

W négatif le jour de la 4e injection

Obs. 13. — S... Fernande, 20 ans, 18 mai 1925.

Syphilides papulo-hypertrophiques de la vulve.

Syphilides papuleuses et érythémato-squameuses des membres supérieurs. Syphilides pigmentaires de la face antérieure des bras. Plaques

muqueuses amygdaliennes, linguales et labiales. Adénopathie inguinale du type syphilitique, cervicale et épitrochléenne. Pâleur.

H + + +.

Première série mixte régulière.

H + + le jour de la 1re injection de novar
H + + + le jour de la 2e injection
H + + + le jour de la 3e injection
H + + + le jour de la 4e injection
H + le jour de la 5e injection
H + le jour de la 6e injection
H négatif le jour de la 7e injection

Obs. 14. — H... Marie, 28 février 1924.

Roséole, seize mois auparavant. Depuis céphalée diurne et nocturne, chute des cheveux.

Aspect anémique. Taches cuivrées sur les membres et le tronc. Taches dépigmentées sur fond café au lait au cou. Alopécie en clairière. Sourcils clairsemés surtout à la tête. Muqueuses normales.

H + + *W* + +.

PL { Alb. : 0,75, lymphocytose nulle.
W positif.

Première série mixte normale.

H + + + *W* + + le jour de la 2e injection
H + + + *W* + + + le jour de la 3e injection
W + + le jour de la 4e injection
W négatif le jour de la 5e injection
W + + le jour de la 6e injection
W négatif le jour de la 7e injection
H négatif *W négatif* le jour de la 8e injection
H + + + *W* + + le jour de la 9e injection
H + + + *W* + + + le jour de la 10e injection

Repos, quinze jours.

H négatif à la fin de ce repos.

Obs. 15. — B... Marthe, 23 ans, 8 juin 1925.

Erosions vulvaires dans la sérosité desquelles on trouve des tréponèmes. Adénopathie inguinale et cervicale. Alopécie diffuse. Céphalée nocturne.

H + + +.

Première série mixte de neuf injections de chaque médicament. Trois doses de 0,75 de novar seulement, en tout 5 gr. 10.

H + + +, le jour de chacune des huit premières injections de novar.

H négatif le jour de la neuvième.

Repos six semaines.

H + après ce repos.

Obs. 16. — M... Jeanne, 36 ans, 14 février 1924.

H + + + *W* + + +

Première série mixte normale.

H + + + *W* + +	le jour de la	1re injection de novar
H + + + *W* + +	le jour de la	2e injection
H + + *W* + +	le jour de la	3e injection
H + + *W* + +	le jour de la	4e injection
W négatif	le jour de la	5e injection
W négatif	le jour de la	6e injection
W négatif	le jour de la	8e injection
H + + *W* +	le jour de la	9e injection
H + +	le jour de la	10e injection

Repos prolongé.

H négatif W +	à la fin de la	1re semaine
W négatif	à la fin de la	3e semaine
W négatif	à la fin de la	5e semaine
H négatif	à la fin de la	9e semaine

Deuxième série mixte.

Obs. 17. — A... Marcelle, 19 ans, 23 avril 1924.

Roséole disséminée. Chancre et plaques muqueuses de la lèvre droite.

H + + + *W* + + + +

Première série mixte normale.

H +		le jour de la 1re injection
H + + +	*W* + + +	le jour de la 2e injection
H + + +		le jour de la 3e injection
H + + +		le jour de la 4e injection
	W +	le jour de la 5e injection
	W +	le jour de la 6e injection
	W +	le jour de la 7e injection
	W négatif	le jour de la 8e injection
H + +		le jour de la 10e injection

Repos, huit semaines.

H + à la fin du repos.

Deuxième série mixte, huit injections, 4 gr. 50 de novar.

Repos, six semaines.

H + à la fin du repos.

Troisième série mixte, cinq injections seulement.

Repos, deux mois.

H négatif à la fin du repos.

Obs. 18. — L... Marie-Louise, 19 ans, 18 novembre 1924.

Syphilides papulo-érosives de la valve depuis quinze jours. Grosse adénopathie inguinale plus marquée à gauche. Adénopathie cervicale gauche. Eléments folliculaires brun-violet sur le thorax et le flanc gauche.

H + + +

Première série mixte régulière et complète.

H + + + le jour de chacune des sept premières injections.

H + + +	*W* + + +	*Vernes* 3 le jour de la 8e
H + +	*W* + +	*Vernes* 3 le jour de la 9e
H négatif	*W négatif*	*Vernes* 3 le jour de la 10e
H négatif		*Vernes* 0 une semaine après la 10e.

Repos, trois semaines.

Deuxième série mixte régulière et complète.

Repos, deux mois.

H négatif après ce repos.

Troisième série bismuthique.

Repos, deux mois.

H négatif après ce repos.

Quatrième série arsenicale (la malade est enceinte).

Obs. 19. — D... Ernestine, 33 ans, 13 novembre 1924.

Ulcération de la face externe des grandes lèvres. A gauche, induration. Polyadénopathie inguinale bilatérale. Tréponèmes dans la sérosité des ulcérations.

H + + +.

Première série mixte irrégulière : deux doses de 0,75 de novar seulement à cause d'intolérance à cette dose ; les quatre autres ont été remplacées : trois par 0,60 et une, la dernière par 0,30.

Quinby régulier.

H + + +		*Vernes* 23	le jour de la 1re injection	de novar
H + + +			le jour de la 2e injection	
H + + +			le jour de la 3e injection	
H +		*Vernes* 4	le jour de la 4e injection	
H + +			le jour de la 5e injection	
H +	*W* +		le jour de la 6e injection	
H négatif			le jour de la 7e injection	
H négatif	*W négatif*	*Vernes* 4	le jour de la 8e injection	
H négatif			le jour de la 9e injection	
H négatif		*Vernes* 2	le jour de la 10e injection	

Obs. 20. — P... Barthélémy, 15 octobre 1925.

Chancre induré du sillon balano-préputial. Tréponèmes dans la sérosité. Adénopathie inguinale.

H + + +.

Première série mixte régulière et complète.

H + + + le jour de la 6e injection.

H + + le jour de la 7e injection.

H + + le jour de la 10e injection.

Obs. 21. — M... Anaïs, 45 ans, 24 septembre 1925.

Eruption généralisée de syphilides papulo-squameuses et plaques muqueuses à la gorge depuis un mois.

H + + +.

Première série mixte régulière et complète.

H + + + le jour de la 8e injection.

H + le jour de la 10e injection.

Obs. 22. — D... Marcel, 19 ans, 20 août 1925.

Chancre de la verge.

H + +.

Première série mixte irrégulière (trois intervalles de dix jours).

H + + + le jour de la 11e injection.

H + le jour de la 12e injection.

Obs. 23. — L... Jean, 26 ans, 4 juillet 1925.

Roséole. Enduit opalin sur les amygdales. Pléiade ganglionnaire inguinale. Ganglions épithrochléens. Cicatrice de chancre à la verge.

H + + +.

Première série mixte régulière et complète.

H négatif le jour de la 10e injection.

Obs. 24. — L... Albert, 23 ans, 28 octobre 1925.

Plaques muqueuses multiples, labiales, linguales et amygdaliennes.

Deux mois auparavant, angine et quinze jours avant la consultation, éruption rosée sur le tronc. Rien aux organes génitaux. Pas de ganglions inguinaux.

H + + +.

Première série mixte régulière et complète.

H négatif, le jour de la 10e injection.

Obs. 25. — R... Renée, 3 septembre 1925.

Roséole et papules du front, de la face et de la paume des mains. Plaques muqueuses vulvaires.

H + + +.

Première série mixte irrégulière (durée : deux mois $\frac{1}{2}$).

Cyanure 0,01. Douze injections de quinby.

Novar régulier jusqu'à la 3e dose, de 0,75. Intervalle de quinze jours. 0,60, puis à cause d'une légère intolérance sulfar, 0,36, 0,60 et 0,60.

H + à la 11e et dernière injection.

Obs. 26. — C... Jean, 17 ans, 27 août 1925.

Syphilides hyperthophiques végétantes périanales très volumineuses et très étendues.

Eruption papuleuse aux membres inférieurs. Ganglions inguinaux, pas d'autres signes, mais en juin, il y avait eu des ulcérations anales et une éruption maculeuse.

H + + +.

Première série mixte régulière et complète.

H négatif le jour de la 10e injection.

Obs. 27. — W... Léon, 28 ans, 25 septembre 1925.

Chancre induré du sillon balano-préputial datant de douze jours. On ne trouve pas de tréponèmes. Polyadénopathie inguinale.

H + + +.

Première série mixte régulière et complète.

H négatif le jour de la 10e injection.

Obs. 28. — L... Gaston, 23 juillet 1925.

Cicatrice d'un chancre du sillon balano-préputial ayant débuté quatre mois auparavant.

Pas de syphilis nette.

H + + +.

Première série mixte, quinze jours d'intervalle entre les deux premières injections. On reprend à 0,15 de novar pour la seconde.

H négatif, le jour de la dernière injection.

Repos, trois semaines.

H + à la fin du repos.

Obs. 29. — R... Henri, 20 ans, 1er octobre 1925.

Chancre du gland et plaques muqueuses du sillon balano-préputial.

H + + +.

Première série mixte normale.

H négatif le jour de la 10e injection.

Repos, trois semaines.

H négatif, à la fin du repos.

Obs. 30. — G... Jean, 27 ans, 27 août 1925.

Chancre du fourreau typique (datant de huit jours). Adénopathie inguinale caractéristique. Tréponèmes dans la sérosité du chancre.

H + + +.

Première série mixte régulière et complète.

Repos, trois semaines.

H négatif, à la fin du repos.

Obs. 31. — F... Marie-Louise, 9 avril 1925.

Roséole accentuée du thorax et de l'abdomen. Ulcération douteuse à la vulve.

H + + +.

Première série, un peu irrégulière, ayant duré deux mois ½. Deux cyanures puis début de série régulière jusqu'à la 4e piqûre. Intervalle de quinze jours entre la 4e (0,60 de novar) et la 5e (0,60 encore) puis, 0,75 × 3, 0,60 × 2 — 0,75 en tout 11 injections des deux médicaments.

Repos, trois semaines.

H négatif, à la fin du repos.

Obs. 32. — L... Eugène, 23 ans, 20 août 1925.

Chancre induré du fourreau datant de quinze jours. Tréponèmes dans la sérosité. Adénopathie.

H + + +.

Première série mixte à peu près complète, mais irrégulière (trois doses de 0,75 seulement à cause d'intervalles trop longs).

Repos, un mois.

H négatif, à la fin du repos.

Obs. 33. — M... Jacques, 22 ans, 4 mars 1925.

Deux chancres du sillon balano-préputial. Tréponèmes dans la sérosité.

H + + +.

Première série mixte un peu irrégulière (un intervalle de quinze jours).

Repos, cinq semaines.

H négatif, à la fin du repos.

Obs. 34. — M... Emile, 30 ans, 4 avril 1925.

Syphilides papuleuses généralisées. Rien aux muqueuses. Cicatrice d'un chancre balano-préputial apparu un mois auparavant. Adénopathie inguinale caractéristique.

Première série mixte régulière.

Repos, cinq semaines.

H négatif, à la fin du repos.

Obs. 35. — S... Hippolyte, 38 ans, 27 mars 1925.

Roséole floride. Syphilides palmaires et nombreuses plaques muqueuses sur les amygdales et le gland. Ganglions épithéliaux. Pas de trace de chancre génital. Mais le malade a eu une grosse angine, trois semaines avant l'éruption et il persiste une légère adénopathie sous le maxillaire inférieur.

H + + +.

Première série mixte très irrégulière (dure près de trois mois. En tout 4 gr. 95 de novar.

Repos, cinq semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte très irrégulière.

Obs. 36. — B... Lucie, 23 ans, 20 février 1925.

Roséole. Pas de plaques muqueuses.

H + + +,

W + + + +.

Première série mixte incomplète (9 injections) et irrégulière (deux intervalles de dix jours, un de quinze jours).

Repos, cinq semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte très irrégulière.

Obs. 37. — S... Louis, 19 ans, 4 juin 1924.

Phimosis découvrant un chancre induré datant de un mois. Adénopathie inguinale. Roséole.

H + +.

Première série mixte normale.

Repos, cinq semaines.

H négatif.

Obs. 38. — P... Charles.

Chancre en voie de cicatrisation datant de un mois. Adénopathie inguinale. Plaques muqueuses amygdaliennes.

H + +.

Première série mixte régulière et complète.

Repos, un mois et dix jours.

H négatif.

Obs. 39. — T... Robert, 22 ans, 10 avril 1925.

Deux chancres de la verge. Adénopathie inguinale. Tréponèmes dans la sérosité.

Première série mixte (deux intervalles de quinze jours).

Repos, un mois ½.

H négatif.

Obs. 40. — Mme C..., 16 mai 1925.

Plaques muqueuses de la lèvre inférieure et de l'amygdale gauche. Roséole. Exploration génitale impossible à cause des règles.

H + + +.

Première série mixte complète.

Repos, un mois.

H négatif.

Deuxième série mixte complète.

Obs. 41. — M... Georges, 43 ans.

Chancre du fourreau et roséole.

H + + +.

Première série mixte complète.

Repos, un mois.

H négatif.

Obs. 42. — B... Suzanne, 17 ans, 30 novembre 1923.

Syphilides érosives, linguales et vulvaires. Syphilides pigmentaires du cou.

H + + +.

Première série mixte irrégulière (durée deux mois ½. Deux intervalles de quinze jours).

Repos, cinq semaines.

H négatif.

Deuxième série, quatre injections seulement.

Repos, quatre mois.

Obs. 43. — P... Henri, 37 ans, 25 septembre 1925.

Laryngite syphilitique (chancre). Adénopathie augulo-maxillaire. Eruption profuse de syphilides maculeuses, papuleuses et papulo-squameuses sur le tronc, la face, le cuir chevelu et le gland. Céphalée, insomnie.

W + + + +.

Première série mixte normale.

Repos, trois semaines.

H +.

Obs. 44. — D... Denise, 19 ans, 20 juin 1925.

Plaques muqueuses amygdaliennes et linguales. Adénopathie inguinale type

H + + +.

Première série mixte irrégulière (un intervalle de quinze jours, un de dix jours, trois doses de 0,75 de novar remplacées par deux doses de 0,60 et une de 0,45.

Repos, trois semaines.

H +.

Deuxième série mixte.

Obs. 45. — J... René, 22 ans, 1er août 1925.

Roséole et syphilides papuleuses disséminées. Syphilides papulo-squameuses du fourreau. Rien de buccal. Traces de chancre sur le gland et adénopathie inguinale multiple.

H + + +.

Première série mixte normale.

Repos, cinq semaines.

H +.

Obs. 46. — M... Gaston, 28 août 1925.

Deux chancres balano-préputiaux datant de un mois cliniquement syphilitiques. On ne trouve pas de tréponèmes à cause d'un traitement local.

H + +.

Première série mixte normale.

Repos, trois semaines.

H + +.

Obs. 47. — M... Georges, 37 ans, 12 juin 1925.

Chancre mixte datant de trois mois. Roséole.

H + + +. Albumine dans les urines.

Première série mixte normale. L'albumine disparaît.

Repos, cinq semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte normale.

H négatif le jour de la 7e et de la 9e piqûre.

Obs. 48. — T... Fernand.

Chancre du sillon balano-préputial. Tréponèmes dans la sérosité.

H + + +.

Première série mixte normale.

Repos, six semaines.

H négatif.

Deuxième série. Intervalle de quinze jours après la 4e injection.

H négatif le jour de la 5e injection.

Obs. 49. — J... Germaine.

Plaques muqueuses papulo-érosives de la vulve et de l'anus. Ganglion épitrochléen bilatéral.

H + + +.

Première série mixte : deux injections de quinby par semaine, dix-neuf en tout. Mais une seule dose de 0,75 de novar, les cinq autres sont remplacées par des doses de 0,60.

Repos, trois semaines.

H + + +.

Deuxième série mixte, quatorze jours d'intervalle entre les deux premières injections, puis série régulière, mais ne dépassant pas 0,60 de novar par dose.

W + + le jour de la 9e injection.

Obs. 50. — G... Alexandre, 24 ans, 25 avril 1925.

Syphilides scrotales et anales. Plaques muqueuses, linguales et amygdaliennes. Roséole. Pas d'adénopathie spéciale.

H + + +.

Première série mixte de douze injections.

Repos, trois semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte normale.

Repos, un mois.

H négatif.

Obs. 51. — B... Louis, 26 ans, 15 mai 1925

Cicatrice d'un chancre du sillon balano-préputial ayant débuté un mois auparavant. Adénopathie type. Un ganglion épitrochléen à droite.

W + + + +. *Bauer* + + +.

Première série mixte normale.

Repos, trois semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte normale.

Repos, un mois.

H négatif.

Obs. 52. — B... Esther, 17 ans, 26 février 1925.

Syphilides papuleuses disséminées et péri-buccales. Plaques buccales. Syphilides érosives des grandes lèvres de la fourchette et du repli clitoridien.

H + + +.

Première série mixte normale.

Repos, quatre semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte (doses de novar diminuées: 0,15, 0,30, 0,45 × 6 — 0,60 × 2 —).

Repos. trois mois.

H négatif.

Obs. 53. — B... Raymond, 25 ans, 22 février 1925.

Chancre.

H + + +.

Première série mixte à peu près régulière.

Repos, deux mois.

H négatif.

Deuxième série mixte jusqu'à la 3e injection de novar (0,60) qui

provoque une crise intritoïde, puis bismuthique seulement.

Repos, deux mois.

H négatif.

Obs. 54. — Y... Marthe, 27 novembre 1924.

Syphilides papuleuses, discrètes, disséminées. Plaques muqueuses buccales.

H + + +.

Première série mixte irrégulière (durée trois mois).

Quinby : 9 injections.

Novar : 5 injections de 0,75 sont remplacés par des doses de 0,60, la dose de 0,75 provoquant de la fièvre.

Repos, six semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte irrégulière (durée deux mois ½).

Quinby : 9 injections seulement (liseré).

Novar : les doses de 0,75 sont remplacées par trois injections de 0,45 et deux de 0,30.

Repos, trois mois ½.

H négatif.

Obs. 55. — B... Gabrielle, 12 juin 1924.

Céphalée, bourdonnement d'oreilles. Roséole, plaques hypertrophiques vulvaires. Adénopathie inguinale. Chancre, trois mois auparavant.

Première série mixte, sulfarsénol et quinby (pas de veines abordables). Dose maxima de sulfarsénol 0,24 (léger malaise à cette dose) dose totale : 3 gr. 42.

Quinby : 17 injections.

Repos, six semaines.

H négatif.

Deuxième série bismuthique (dix injectons) irrégulière (durée plus de deux mois ½).

Repos, sept semaines.

H négatif.

Obs. 56. — V..., André, 31 ans, 16 mai 1924.

Chancre légèrement végétant du fourreau. Roséole.

H + +.

Première série mixte régulière jusqu'à la 9e piqûre.

Intervalle de dix-sept jours. Dernière piqûre : quinby + novar 0,60.

Repos, deux mois ½.

H négatif.

Deuxième série mixte irrégulière (quatre doses de 0,75 seulement).

Repos, cinq mois.

H négatif.

Obs. 57. — P... Pierre, 60 ans, 17 novembre 1925.

Roséole. Plasmome de la joue. Chancre de la joue, trois mois auparavant.

H + + +.

Première série mixte à peu près normale (un intervalle de quinze jours).

Repos, six semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte normale.

Repos, trois mois ½.

H négatif.

Obs. 58. — B... René, 17 ans, 30 avril 1925.

Chancre du sillon balano-préputial. Adénopathie inguinale gauche typique. Tréponèmes dans la sérosité.

H + + +.

Première série mixte irrégulière (quinze jours d'intervalle entre les trois premières injections.

Repos, un mois.

H +.

Deuxième série mixte à peu près régulière, complète.

Repos, un mois et cinq jours.

H négatif.

Obs. 59. — C... Marcel, 20 avril 1925.

Roséole. Plaques muqueuses amygdaliennes. Trois lésions du fourreau pouvant être des chancres. Deux adénopathies inguinales.

H + + +.

Première série mixte, normale.

Repos, trente-quatre jours.

H + +.

Deuxième série mixte, interruption momentanée du novar à la deuxième injection de 0,75 à cause de démangeaisons.

Repos, trois semaines.

H négatif.

Troisième série mixte (novar bien supporté).

Obs. 60. — V..., 1er novembre 1924.

Chancre mixte en couronne de l'orifice préputial. Adénopathie inguinale bilatérale. Balanite et phimosis.

H + + +.

Première série mixte, normale.

Repos, six semaines.

H + +.

Deuxième série mixte, normale à part un intervalle de quinze jours.

Repos, cinq mois.

H négatif.

Obs. 61. — P... Henri, 17 ans, 10 février 1925.

Syphilides secondaires : plaques cutanées aux cuisses, au scrotum et syphilides miliaires folliculaires à l'avant-bras.

H + + +.

Première série mixte, normale à part un intervalle de dix jours. Le malade est entièrement blanchi le jour de la dernière injection.

Repos, deux mois.

H + + +.

Deuxième série mixte, complète, mais irrégulière (un intervalle de quinze jours, un de trois semaines).

Durée : *trois mois.*

Repos, cinq semaines.

H + + +.

Troisième série très irrégulière.

Obs. 62. — A..., 19 décembre 1924.

Chancre érosif, induré datant d'un mois. Adénopathie inguinale bilatérale.

H + + +.

Première série mixte, neuf injections seulement.

Repos, cinq semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte, normale.

Repos, quatre mois.

H négatif.

Troisième série mixte, normale.

H négatif le jour de la dernière injection.

Obs. 63. — G..., 24 ans, 23 octobre 1924.

Syphilides secondaires des organes génitaux. Plaques muqueuses de la bouche. Syphilides palmaires.

W positif en ville.

Première série mixte, normale + cinq doses de quinby et deux de 0,45 de novar.

Repos, six semaines.

H +.

Deuxième série mixte, interrompue à la 6e injection par un ictère.

Repos, cinq semaines.

Puis, trois doses de quinby.

Repos, un mois.

H négatif.

Troisième série uniquement bismuthique. Un intervalle de trois semaines.

Repos, deux mois ½.

H négatif.

Obs. 64. — F... Marguerite, 24 ans, 9 octobre 1924.

Roséole à petits éléments. Porte d'entrée inconnue. Mari atteint de syphilis secondaire.

Première série mixte, irrégulière (Durée deux mois ½).

Doses de novar : 0,15 — 0,30 — 0,45 — 0,60 — 0,30 — 0,45 × 4.

Repos, cinq semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte, normale.

Repos, deux mois.

H négatif.

Troisième série mixte, normale.

Repos, trois mois.

H négatif.

Obs. 65. — P... Georges, 29 ans, 24 mars 1924.

Chancre induré avec phimosis. Roséole.

H + + *W* + +.

Première série mixte, normale

Repos, cinq semaines.

H négatif.

Deuxième série mixte, normale.

Repos, trois mois.

H négatif.

Troisième série mixte, normale.

Repos, trois mois.

H négatif.

Quatrième série bismuthique normale.

Repos, plus de trois mois.

H négatif.

Obs. 66. — B... Fernand, 30 ans, 29 décembre 1923.

Chancre du prépuce à peu près cicatrisé. On ne trouve pas de tréponèmes. Adénite inguinale.

H + + +.

Première série mixte, normale.

Repos, un mois.

H négatif.
Deuxième série mixte, normale.
Repos, deux mois et dix jours.
H négatif.
Troisième série mixte, normale.
Repos, trois mois.
H négatif.
Quatrième série bismuthique normale.
Repos, un mois.
H négatif.
Cinquième série bismuthique normale.
Repos, deux mois ½.
H négatif.
Sixième série bismuthique normale.

Obs. 67. — M... Germaine, 27 ans, 2 mai 1925.

Roséole. Plaques muqueuses buccales. Syphilides érosives péri-anales et vulvaires. Trois petites érosions du col. Tréponèmes dans la sérosité des lésions péri-anales.

H + + +.

Première série mixte, normale + six doses de quinby à la suite.

Repos, trois semaines.

Deuxième série mixte, normale jusqu'à la 6e injection; à la 7e, quinby seulement puis, série prolongée; doses de novar: 0,60 × 3 — 0,75 × 4; en tout 14 injections de quinby et 13 de novar.

H négatif le jour de la dernière injection.

Obs. 68. — H... Gaston, 35 ans, 10 décembre 1924.

Roséole. Polyadénopathie. Angine érythémateuse. Chancre en juin, traité par antiseptiques locaux et pilules mercurielles d'ailleurs mal tolérées

H + + +.

Première série mixte très irrégulière (un intervalle de vingt-cinq jours, deux de (dix jours) puis arrêt du novar à cause de réaction fébrile. En tout 1 gr. 80 de novar et 10 doses de quinby.

Repos, une semaine.

Deuxième série mixte à peu près régulière, bien tolérée.

Repos, un mois ½.

H négatif.

Troisième série mixte, régulière, bien tolérée.

Obs. 69. — P... Charles, 24 ans, 25 mars 1925.

Chancre du sillon balano-préputial. Adénopathie inguinale type. Plaques muqueuses génitales. Tréponèmes dans la sérosité du chancre.

H + + +.

Première série mixte, normale.

Repos, un mois ½.

Deuxième série mixte, incomplète : quatre injections de novar seulement (forte réaction fébrile) sept doses de quinby.

Repos, trois mois.

H négatif.

Troisième série mixte, sulfar et quinby bien tolérés.

Obs. 70. — S... Paul, 26 ans, 18 avril 1925.

Chancre syphilitique type de la verge, datant d'un mois avec adénopathie type. Roséole. Syphilides papuleuses disséminées sur le thorax. Plaques fauchées de la langue.

H + + +.

Première série mixte, normale.

Repos, cinq semaines.

Deuxième série mixte (sept injections seulement).

Repos, trois semaines.

H négatif.

Troisième série bismuthique normale.

H négatif le jour de la 8e injection.

Obs. 71. — C... Guillaume, 17 ans, 26 août 1925.

Chancre et syphilis secondaire. Plaques muqueuses.

H + + +

Première série mixte, normale.

Repos, cinq semaines.

Deuxième série mixte, irrégulière. Un intervalle de trois semaines.

Repos, trois mois ½.

H négatif.

Troisième série mixte, deux injections. Doses de novar : 0,30 — 0,45.

Repos, trois mois.

Quatrième série de neuf injections réparties sur quatre mois.

H négatif le jour de la 7e.

Obs. 72. — F... Marcel, 22 ans, 9 octobre 1924.

Roséole, cicatrice de chancre de la verge. Syphilides érosives, amygdaliennes.

H + + +.

Première série mixte, normale.

Repos, près de deux mois.

Deuxième série mixte, normale.

Repos, deux mois.

H négatif.

Troisième série mixte, neuf injections seulement, mais deux doses de 0,90 de novar.

Repos, trois mois.

H négatif.

Obs. 73. — T... Camille, 21 ans, 13 février 1925.

Roseole. Plaques muqueuses. Syphilides papuleuses.

H + + +.

Première série mixte, régulière, mais incomplète (huit injections).

Repos cinq semaines.

Deuxième série mixte, normale.

Repos cinq semaines.

H négatif.

Troisième série mixte bismuthique.

Repos, quatre semaines.

H négatif.

Obs. 74. — B... Gédéon, 29 ans, 23 juillet 1924.

Chancre mixte du sillon balano-préputial.

H négatif le 21 juillet.

H négatif le 7 août.

H + + le 18 août. Pas de syphilis secondaire.

Première série mixte, normale.

Repos, cinq semaines.

Deuxième série mixte, normale.

Repos, trois mois ½.

H négatif.

Troisième série mixte, normale.

Repos, trois mois.

H négatif.

Quatrième série bismuthique normale.

Obs. 75. — H... Julia, 18 juin 1925.

Mari en traitement. Plaques muqueuses amygdaliennes. Roséole a petits éléments.

H + + +.

Première série mixte à peu près complète, mais intervalles d'environ dix jours entre chaque injection ; deux doses de 0,75 de novar sont remplacées par 0,60 × 2.

Repos, trois semaines.

Deuxième série mixte, complète.

H + après la 7e injection.

Obs. 76. — A... Paul, 20 octobre 1924.

Cicatrice de chancre préputial. Plasmome. Adénopathie.

W positif (Institut Pasteur).

Première série mixte, normale plus six doses de quinby (mais un intervalle de quinze jours).

Repos, quarante jours.

Deuxième série mixte, très irrégulière, dure quatre mois. Quinby : seize doses de 3 c^{m3}/. Novar : 5 gr. 40.

Repos, deux mois.

H +.

Troisième série mixte, très irrégulière, a déjà duré quatre mois à la 7e injection.

H négatif le jour de cette 7e injection.

Obs. 77. — A... Fernand, 5 mars 1925.

Chancre typique avec adénopathie. Tréponèmes dans la sérosité. Malade, ancien paludéen.

H + + +.

Première série mixte à peu près régulière (un intervalle de quinze jours).

Repos, un mois.

Deuxième série mixte, normale.

Repos, trois mois et vingt jours.

H négatif au bout de trois mois.

H + à la fin du repos.

Obs. 78. — A... Lucien, 21 août 1924.

Chancre et roséole.

H + + +.

Première série mixte, normale.

Repos, six semaines.

Deuxième série mixte, normale.

Repos, trois mois.

H + + +.

Troisième série mixte, normale.

Repos, deux mois.

H +.

CONCLUSIONS

1° Le traitement d'attaque de la syphilis doit être le plus précoce, le plus actif contre le spirochète et en même temps, le moins nocif possible pour l'organisme.

2° Dans ce travail, après avoir indiqué l'infériorité du mercure et du bismuth par rapport à l'arsenic dans le traitement d'attaque, nous avons démontré l'insuffisance et les inconvénients du traitement arsenical isolé.

3° Ainsi que l'a proposé M. Ravaut en 1910, il était rationnel d'essayer l'attaque de la syphilis, à la fois par les deux médications spécifiques actives alors en cours et d'associer l'action de l'arsenic et du mercure.

4° Dès 1910, cet auteur est arrivé à une méthode d'injections parallèles de mercure et d'arsenic, employée ensuite couramment par lui jusqu'à l'apparition du bismuth qui l'amena à modifier cette méthode pour former le traitement arseno-bismuthique.

5° Nous avons également montré les avantages du traitement mixte simultané : activité thérapeutique supérieure, innocuité et facilité d'application, rapidité et régularité plus grandes des résultats cliniques et sérologiques, enfin action remarquable sur les réactions méningées décelées par la ponction lombaire.

6° Cette méthode, créée en 1910, dont les avantages, certains avec sa première modalité, sont encore plus nets depuis la substitution du bismuth au mercure, a été adoptée depuis, par un nombre croissant de syphiligraphes.

Vu : *le Doyen,*
H. ROGER.

Vu : *le Président,*
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

AUDRY. — Sur les neuro-récidives syphilitiques postérieures aux cures d'arsénobenzol et le moyen de les prévenir. *Province médicale*, 4 novembre 1911.

AUDRY. — Syphilis, arsénobenzol, neuro-récidives et neuro-réactions. *Province Médicale*, 18 novembre 1911.

AUDRY. — Pour et contre l'arsénobenzol. *Province Médicale*, 12 janvier 1912.

AZOULAY. — Un cas de syphilis maligne précoce traitée par l'iodo-bismuthate de quinine. *Société derm.*, 2 février 1922, p. 57.

BARBIER. — Mercure, arsenic, bismuth. *Thèse*, Paris 1923.

BARTHÉLEMY. — Récidives et doses avec le bismuth. *Ann. des mal. vén.*, novembre 1924, page 819.

BERNARD et DURAY. — Syphilis arséno et mercuro-résistantes cédant au bismuth. *Ann. des mal. vén.*, 1923 page 622.

BERNARD. — Traitement de la syphilis par As et Bi. *Bruxelles Méd*, 6 mars 1924.

BERNARD et RUELLE. — Contribution à l'étude du traitement de la syphilis et du contrôle céphalo-rachidien. *Ann. mal. vén.*, juin 1925.

BORY. — Le traitement d'attaque de la syphilis par le mercure. *Ann. mal. vén.*, 1917, page 6.

BORY. — Doses croissantes de Hg dans le traitement d'attaque. *Presse méd.*, 1919, n° 40.

BROCQ et LE BLAYE. — Quelques réflexions sur la valeur comparée du Hata 606 et des anciennes méthodes dans le traitement de la syphilis. *Soc. derm.* 3 novembre 1910.

BROCQ. — Réflexions d'un praticien à propos du traitement de la syphilis. *Presse méd.*, 17 mai 1922.

Cajal et Spierer. — Bismuthothérapie et Syphilis héréditaire. *Presse méd.*, 18 avril 1923, page 354.

Cheinisse. — A propos des récidives syphilitiques après traitement par le bismuth. *Presse médicale*, 31 mai 1924.

Collette. — Contribution à l'étude des syphilis arséno-résistantes. *Thèse*, Paris, 1923.

Courcoux et Boutelier. — Eruption pigmentée survenue au cours d'un traitement arséno-bismuthique. *Société derm.*, 14 février 1924.

Decrop. — Syphilis As et Hg résistantes cédant au Bi. *Ann. des mal. vén.*, novembre 1923.

Decrop et Salle. — Intolérance absolue aux arsenicaux. Résistance au traitement énergique par le novarsénobenzol poursuivi dès la période primaire, la séro-réaction encore négative. *Société derm.*, 9 novembre 1922.

Decrop et Salle. — Intolérance absolue aux arsenicaux. Réduisance au Hg. Succès du Bi. *Société derm.*, 6 juillet 1923.

De Gisors. — La neuro-syphilis traitée par le bismuth. Le liquide céphalo-rachidien. *Thèse*, Paris 1924.

De Grave. Syphilis arséno-résistantes. *Société belge de dermatologie*, 11 décembre 1921.

De Grave. - Syphilis As et Hg résistantes guéries par le Bi. *Société belge de dermatologie*, 9 avril 1922 et 18 décembre 1923.

Drouet. — Traitement de la syphilis par le Bi. *Journal de médecine de Paris* 1923, page 813.

Duhot. Faut-il employer le mercure ou le bismuth dans le traitement mixte ? *Revue belge d'urologie dermat. et syphil.*, janvier-mars 1923.

Eliascheff. Gommes syphilitiques tertiaires précoces. Résultat par le traitement bismuthique. *Société dermatologie*, 1923. Réunion de Strasbourg.

Emery. — Neuro-récidives après 606. *La Clinique* 1912, page 168.

Enquêtes de l'Hopital. — Où en est le traitement de la syphilis ? *L'Hôpital*, avril 1921.

Mlle Ettinger. — L'association du salvarsan et du mercure dans le traitement de la syphilis au début. *Thèse*, Paris 1912.

Favre et Longin. — De la méthode conjuguée arséno-mercurielle dans le traitement de la syphilis. *Presse médicale*, 8 mai 1916, page 201.

Fernet. — Persistance d'accidents secondaires après long traitement par le novarsénobenzol. *Société de derm.*, 13 mars 1919.

Fernet. — Arséno-résistances. *Journal pratique de médecine et de chirurgie*, décembre 1920.

Galliot. — Paralysie de la VI[e] paire au cours d'un traitement par le bismuth. *Société de dermatologie*, 8 mai 1924.

Galliot. — Traitement de l'hérédo-syphilis par le Bi. *Société de dermatologie*, 8 mai 1924.

Galliot. — Erythème bismuthique. *Société de dermatologie*, 19 avril 1923.

Gaucher et Gougenheim. — L'arsenic crée-t-il une accoutumance ? *Société médicale des Hôpitaux*, 1910, page 174.

Gaucher et Lévy-Franckel. — Les récidives de la syphilis après traitement par le 606. *Ann. mal. vén.*, janvier 1913, page 8.

Gaucher. — Précocité des accidents nerveux syphilitiques graves après traitement par le 606. *Ann. mal. vén.*, 1916, page 65.

Géray. — Syphilis arséno-résistantes et arséno-récidivantes guéries par le bismuth. *Thèse*, Paris, 1924, n° 47.

Gerni. — Syphilis As et Hg résistantes guéries par le bismuth. *Ann. maladies vénériennes*, mai 1923.

Goubeau. — Triple traitement mixte As, Hg, KI. *Société de théraveutique*, 25 février 1914. *Société dermatologie*, 5 mars 1914. *Société dermatologie. Congrès de Paris*, 1922.

Gougerot. — Traitement de la syphilis en clientèle. Maloine, Paris.

Gougerot. — Le bismuth, *Journal des Praticiens*, 25 avril 1923.

Gougerot et Géray. — Syphilis arséno-résistantes guéries par le bismuth, virus spécialisé. *Paris médical*, 3 mars 1923.

GOUGEROT et FERNET. Réinjection après traitement bismuthique. *Société de dermatologie*, 17 mai 1923.

GOUGEROT et FERNET. — Traitement de la syphilis par l'arsenic et le bismuth. *La médecine*, novembre 1923, page 154.

GOUGEROT et FERNET. — Arséno-résistances guéries par le bismuth. *Ann. des maladies vénériennes*, 1924, page 503.

GUIBERT. — Sur un cas de Hg et As résistance cédant au traitement par le Bi. *Ann. des maladies vénériennes*, mars 1922.

HUBER et DE MASSARY. — Un cas de syphilis maligne précoce traitée par le Bi. *Société médicale des Hôpitaux*, mars 1923, p. 348.

HUDELO et JOLLIVET. — Syphilis acquise récidivante malgré les cures répétées de 606 chez un malade présentant des stigmates de syphilis héréditaire. *Société dermatologie*, 1911.

HUDELO. — La diversité actuelle du traitement de la syphilis. *Paris médical*, 1917, et *Bulletin médical*, 1922, page 801.

HUDELO et BORDET. — Stomatite bismuthique. *Société de dermatologie*, 1922, page 10.

HUDELO et RABUT. Résultats sérologiques de la médication bismuthique. *Société de dermatologie. Congrès de Strasbourg*, 1923.

HUDELO et RABUT. Réaction de la bismuthothérapie sur le tube digestif, la peau et le système nerveux. *Société de dermatologie*. 10 janvier 1924.

HUDELO et RABUT. — Incidents et accidents de la bithérapie. *Presse médicale*, 9 avril 1924.

JEANSELME et SÉZARY. — *Précis de syphiligraphie*. Baillière, Paris.

JEANSELME et VERNES. Le traitement des syphilis jeunes. *Paris médical*, 1913, page 401.

JEANSELME et VERNES. Traitement rationnel de la syphilis. *Bulletin de l'Académie de médecine*, avril 1916.

JEANSELME. Conduite générale du traitement de la syphilis. *L'Hôpital*, avril 1921.

JEANSELME, DELALANDE et TERRIS. — Le bismuth passe-t-il dans le

liquide céphalo-rachidien ? *Presse médicale*, 19 mars 1924, page 245.

JEANSELME et BLAMOUTIER. — Réaction d'Herxheimer post bismuthique. *Société de dermatologie*, 1922, page 317.

KILITCHENKO. — Récidives syphilitiques après traitement bismuthique. *Ann. des maladies vénériennes*, 1924, page 442.

LACAPÈRE et WALLON. — Avantages du bismuth. *Société médicale des Hôpitaux*, 28 avril 1923, page 287.

LACAPÈRE. — Le traitement de la syphilis, *Masson, Paris*.

LACAPÈRE. — Quelques échecs des arsénobenzènes. *Société de dermatologie*, 6 juillet 1922.

LACAPÈRE. — Syphilis arséno-résistantes. *Société de dermatologie*, 8 mai 1924.

LACAPÈRE. — Remarques sur le traitement de la syphilis. *Bulletin médical*, 1924, page 820.

LACAPÈRE, RESTOUX et BUGEARD. — Recherches sur l'élimination des préparations bismuthiques. *Société de dermatologie*, juin 1924.

LACAPÈRE et GALLIOT. — Bismuthothérapie. *Société de dermatologie. Congrès de Paris*, 1922.

LAURENT. — Ulcération de la carotide par une gomme phagédénique ayant résisté à tous ces traitements. *Société de dermatologie*, 20 avril 1914.

LAVAUX. — Arséno-et mercuro-résistance. *Thèse*, Paris, 1920.

LEHNOFF et WYLD. — De l'activation des arsénobenzènes par les métaux et du mécanisme du traitement conjugué. *Ann. des maladies vénériennes*, 1924, page 619.

LEREDDE. — Nouvelles études sur le traitement de la syphilis. *Paris*, 1917-1921.

LEREDDE. — Les récidives après 606 et la question des doses. *Société de dermatologie*, 1922, page 142.

LÉRI, TZANCK et WEISSMANN-NETTER. Syphilis maligne précoce guérie par le bismuth. *Société de dermatologie*, février 1922.

LÉRI et TZANCK. — Bismuth et arsenic à la période préhumorale. Influence du bismuth sur la courbe sérologique. *Société de dermatologie. Congrès de Strasbourg*, 1923.

LEVADITI. — Le bismuth dans la syphilis. *Presse médicale*, 1922, numéro 59.

LÉVY-BING. — Le 606 ne stérilise pas la syphilis. *Ann. des maladies vénériennes*, septembre 1913.

LÉVY-BING. — Traitement abortif de la syphilis. *La médecine*, 1922-23, page 119.

LÉVY-BING, DOGNY et GERBAY. — Influence du traitement anti-syphilitique et en particulier du 914 sur la séro-réaction. *Ann. des mal. vén.*, 1914.

LORTAT-JACOB. — Syphilis et bismuth. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 mars 1923.

LORTAT-JACOB et ROBERTI. — Traitement anti-syphilitique par le quinio-bismuth. *Société de dermatologie. Congrès de Paris*, 1922.

LORTAT-JACOB et ROBERTI. — Un cas de bismutho-résistance. *Société médicale des Hôpitaux*, 20 octobre 1922.

LORTAT-JACOB et BÉTHOUX. — Comment faut-il concevoir le traitement actuel de la syphilis ? *Progrès médical*, 5 décembre 1923, page 657.

LORTAT-JACOB et LEGRAIN. — Bismuth et syphilis nerveuse. *Progrès médical*, 15 octobre 1924, page 636.

LOUSTE, THIBAUT et BARBIER. — Efficacité du bismuth chez les arséno-résistantes et les arséno-récidivants. *Société de dermatologie. Congrès de Strasbourg*, 1923.

MALVEY et HALKIN. — Traitement de la syphilis à la période préhumorale. *Société de dermatologie. Congrès de Strasbourg*, 1923.

MARNOGLOU. Arséno-résistance. *Société de dermatologie*, 6 juin 1911.

MARTINETTI, MIBELLI. Rapports à *la Société ital. de dermatologie, in Giorn. ital. delle mal. ven. et della pelle*, 1922, page 207.

MÉRY. Syphilis maligne précoce rebelle au mercure et à l'arsenic. *Société de derm.*, mars 1923.

MILIAN. — Arséno-résistance des tréponèmes. *Société médicale des Hôpitaux*, 14 octobre, 13 décembre 1910.

MILIAN. — Mercure et bismuth. *Revue internationale de médecine et de chirurgie*, 1922, page 151.

MILIAN. — Les sels de Bi dans la thérapeutique anti-syphilitique. *Paris médical*, 1922, page 189.

MILIAN. — Principes du traitement de la syphilis. *Journal médical français, mars* 1923.

MILIAN et PÉRIN. — La stomatite bismuthique. *Société médicale des Hôpitaux*, 1922 27 janvier.

NICOLAU. — Syphilis traitée par le bismuth et le stovarsol. *Paris médical*, 26 mai 1923.

NYSSENS DE LARRAQUE. — Quelques cas d'As résistance. *Brux. méd.*, 15 août 1922.

ORPHANIDÈS. — As et Hg résistance. *Paris médical*, 14 janvier 1922.

PETKOVITO-HALYET. — Action spirillicide comparée de As, Bi, Hg. Etudes expérimentales, *Thèse*, Paris 1923.

PÉTURAUD. — B.-W. arséno-résistant. Action sérologique du Bi. *Thèse*, Paris, 1924.

JOSÉ, MARIA PEYRI. — Syphilis arséno-résistantes guéries par le Bi. *Société de dermatologie. Congrès de Paris*, 1922.

MARCEL PINARD. — De la valeur des traitements initiant dans la syphilis. *Presse médicale*, 8 mai 1919.

— De l'influence des traitements insuffisamment actifs sur l'apparition des syphilis méningées. *Paris médical*, 6 mars 1920.

— Le traitement de la syphilis. *Paris médical*, 1920, p. 187.

— Les causes d'échec dans la stérilisation de la syphilis. *Société de dermatologie*, 18 mai 1921.

— Notice sur les méthodes thérapeutiques d'appliquer pour soigner les syphilitiques. *Bulletin médical*, 1924, page 730.

— A propos des remarques de M. Lacapère. *Bulletin médical*, 30 juillet 1924.

MARCEL PINARD et DEGUIGAND. — Syphilis expérimentale chez l'homme Arséno-résistance. *Société médicale des Hôpitaux*, 4 novembre 1921.

POIRET. Tabès, P G et Bismuth. *Société belge de dermatologie et de syphiligraphie*, 11 novembre 1923.

POMARET et DIDRY. — Mercure et bismuth. Etude expérimentale de leur activité spirillicide et de leur toxicité comparées. *Société de dermatologie*, 19 avril 1923, page 197, et *Progrès médical*, 9 juin 1923.

PONCE DE LÉON. — Quelques cas de bismutho-résistance. *Thèse*, Paris, 1924.

QUEYRAT. — Traitement de la syphilis à la période préhumorale. *Société de dermatologie, Congrès de Strasbourg*, 1923.

QUEYRAT et MARCEL PINARD. — Comment traiter les syphilitiques pour les guérir. *Société de dermatologie*, 10 juin 1920.

RAVAUT et WEISSENBACH. Arséno- résistance au cours du traitement de la syphilis par l'arsénobenzol. Conséquences pratiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 16 décembre 1910.

RAVAUT. — Syphilis, Paludisme, Amibiase. *Masson*, Paris.

RAVAUT. — 606 et mercure. *Tribune médicale*, octobre 1911.

RAVAUT. Réactions nerveuses tardives chez certains syphilitiques traités par le salvarsan et la méningo-vascularite syphilitique. *Presse médicale*, 2 mars 1912.

RAVAUT. — Neuro-récidives. *Ann. de dermatologie*, 1913, p. 162 et 176.

RAVAUT. Récidives après traitement salvarsanique. *Presse médicale*, 1913, page 75.

RAVAUT. Accidents nerveux à type de névralgie intercostale chez un syphilitique traité par le salvarsan. Son origine démontrée par la P. L. *Ann. de derm.*, avril 1913.

RAVAUT. Récidives et réinfections après traitement par salvarsan. *Presse médicale*, 13 septembre 1913.

RAVAUT. Enquête sur les injections intra-veineuses des sels arsenicaux *Archiv. de méd. et pharm. milit.*, novembre 1916.

RAVAUT et CAÏN. — Les indications et contre-indications du 606. *Journ. méd. fr.*, 15 octobre 1911.

RAVAUT et SCHEIKEVITCH. — Etude sur un nouveau procédé d'injections de néosalvarsan en solutions concentrées. Technique et réactions. *Ann. de dermatologie et syphiligraphie*, avril 1913.

ROYAL. — Le bismuth dans la Hg et As résistance. *Thèse*, Paris, 1923.

RENAULT. — Sur le traitement de la syphilis. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 mai 1921.

RENAULT. — Où en est le traitement de la syphilis. *Monde médical*, juillet 1923.

ROUSSEAU. — Classification des différents traitements de la syphilis. *Monde médical*, mars 1923.

SAZERAC et LEVADITI. — Tratement de la syphilis par le bismuth. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1922, page 1.

SCHMECHULA. — Différence d'action des cures combinées de salvarsan bismuth et salvarsan mercure. *Klin Wochenschrift*, 30 juillet 1925.

SÉZARYET, POMARET. — Principes du traitement arséno-bismuthique de la syphilis. *Progrès médical*, 25 février 1922.

SÉZARY. — Le traitement arséno-bismuthique de la syphilis. *Pratique médicale française*, juillet 1925 (A).

SICARD. — Traitement de la syphilis nerveuse. *Presse médicale*, 8 mai 1920.

Cl. SIMON. — Deux récidives de chancres syphilitiques dans l'espace de six mois. *Société de dermatologie*, 18 décembre 1919.

Cl. SIMON. — Le traitement de la syphilis par le bismuth. *Journal médical français*, mars 1923.

Cl. SIMON, RABREAU et BRALEZ. — Action du Bi sur l'évolution du B.-W. *Société de dermatologie. Congrès de Strasbourg*, 1923.

SPINETTA. Les sels de bismuth dans la syphilithérapie. *Thèse*, Paris, 1923.

SVEAD, LOMHALT. — Elimination du bismuth dans l'urine. *Annales de dermatologie*, mars 1925

THIBIERGE. — La syphilis et l'armée, Masson, 1916.

TOURAINE. — Le mercure dans le traitement de la syphilis. *Journal médical français,* mars 1923.

TZANCK. — A propos de la syphilis maligne précoce traitée par le bismuth. *Société dermatologie,* 1922, page 197.

TZANCK. — Le crochet positif des syphilis traitées à la période préhumorale. *Société de dermatologie. Congrès de Strasbourg,* 1923.

WALLON. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. *Thèse de Paris,* 1922.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

I. — *Introduction* 9

II. — *Les médicaments anti-syphilitiques employés seuls dans le traitement d'attaque.* Supériorité de l'arsenic 13

III. — *Origine du traitement mixte simultané* 19

IV. — *Nécessité du traitement mixte simultané.* Insuffisance de l'arsenic : 23

A) Les arséno-résistances 23

B) La moindre fréquence des lésions nerveuses après traitement mixte simultané 27

V. — Autres avantages de la méthode

A) Continuité de l'action spécifique pendant le traitement d'attaque 31

B) Activation du pouvoir spécifique des arsénobenzènes par les métaux 32

VI. — *L'association simultanée arséno-mercurielle :*

A) Possibilité, innocuité de la méthode 33

B) Avantages 35

1. Action complémentaire du mercure pour l'arsenic .. 35

2. Action complémentaire de l'arsenic pour le mercure .. 36

C) Opinion des syphiligraphes qui ont employé la méthode 36

VII. — *L'association simultanée arséno-bismuthique :*

A) Origine 47

B) Supériorité du bismuth sur le mercure 47

1. Démonstration expérimentale 47

Pages

2. Confirmation clinique 48

C) Inutilité d'une troisième médication 52

D) Nécessité de l'association *simultané* 53

E) Réalisation pratique du traitement 54

F) Efficacité de la nouvelle association 57

1. Action thérapeutique supérieure 57

2. Innocuité remarquable 61

G) Adoption de la méthode par un nombre croissant de syphiligraphes 65

VIII. — *Observations* 69

IX. — *Conclusions* 97

X. — *Bibliographie* 99

SAUMUR. — IMPRIMERIE M. CHEVALIER